

Aus dem Bereich Arbeitsmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

*Geschlechterspezifischer Zusammenhang zwischen Adipositas  
und der Aktivität des autonomen Nervensystems*

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von.....Jenny Hinz  
aus.....Großröhrsdorf  
Magdeburg.....2015

Meiner  
Familie

Hinz, Jenny: Geschlechterspezifischer Zusammenhang zwischen Adipositas und der Aktivität des autonomen Nervensystems. 2015. Magdeburg. Otto-von-Guericke-Universität. Bereich Arbeitsmedizin. Dissertation. 77 Bl., 9 Abb., 20 Tab., 4 Anl.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwiefern Adipositas und Herzfrequenzvariabilität (HRV) in einem Zusammenhang stehen und ob sich dabei eine unterschiedliche Aktivität des autonomen Nervensystems zwischen Männern und Frauen abzeichnet. 208 klinisch gesunde Probanden nahmen freiwillig an Präventionsstudien teil. Die Probanden wurden geschlechterspezifisch in drei BMI-Gruppen eingeteilt: Gruppe I = BMI < 25, Gruppe II = BMI von 25 bis 30, Gruppe III = BMI > 30. Das Herzrhythmusverhalten wurde sowohl im Labor unter psychometrischen Testversuchen als auch mithilfe eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs untersucht. Während es bei den Männern in allen Messungen statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen HRV und BMI gab, konnten Zusammenhänge in Form einer negativen Korrelation bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen lediglich in der Ruhephase zwischen BMI-Gruppe I und II gefunden werden. Bei den Männern war die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz signifikant vermindert. Insbesondere die Auswertung der HRV-Indices aus der Nachtphase zeigte einen höheren parasympathischen Tonus bei adipösen Männern. Wenngleich sich Übergewicht bei den Frauen im Gegensatz zu den Ergebnissen der männlichen Teilnehmer nur wenig auf die HRV auszuwirken schien, zeigten sich deutliche negative Korrelationen zwischen den kardiovaskulären Risikoparametern Cholesterin, LDL und Triglyceride und den HRV-Indices. HRV-Analysen können in Bezug auf den individuellen BMI bei klinischen Fragestellungen bzw. zur Diagnosefindung und Prognoseabschätzung beispielsweise hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) hilfreich sein. Hierbei ist die Berücksichtigung der geschlechterspezifischen Unterschiede bei der HRV-Analyse unerlässlich.

Schlüsselwörter:

Herzfrequenzvariabilität - Body-Mass-Index - Adipositas - autonomes Nervensystem - Herz-Kreislauf-Erkrankungen

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Herzfrequenzvariabilität	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen	3
1.1.3 Modulatoren	6
1.1.4 Analysemethoden	7
1.1.4.1 HRV-Analyse im Zeitbereich	8
1.1.4.2 HRV-Analyse im Frequenzbereich	9
1.1.4.3 HRV-Analyse im Phasenbereich	11
1.1.5 Klinische Bedeutung und wissenschaftliche Anwendungsfelder	12
1.2 Adipositas	14
1.2.1 Definition und WHO-Gewichtsklassifizierung	15
1.2.2 Epidemiologie und Folgen	16
1.2.3 Kostenentwicklung	18
1.3 Einfluss der Adipositas auf die HRV	18
1.4 Einfluss der Fettstoffwechselparameter auf die HRV	19
1.5 Einfluss des Geschlechts auf die HRV	20
1.6 Ziel der Studie	21
<b>2 Arbeitshypothesen</b>	<b>23</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1 Untersuchungsdesign	24
3.2 Probanden	24

3.3 Ausschlusskriterien	25
3.4 Untersuchungsgang	25
3.4.1 Arbeitsmedizinischer Status	26
3.4.1.1 Anamneseerhebung	26
3.4.1.2 Körperliche Statusuntersuchung	26
3.4.1.3 Klinische Laborparameter	26
3.4.1.4 Ruhe-Elektrokardiogramm	27
3.4.2 Psychometrische Untersuchung	27
3.4.3 Langzeit-Elektrokardiogramm	28
3.5 Biostatistik	29
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Ergebnisse des arbeitsmedizinischen Status	31
4.1.1 Ergebnisse der Anamneseerhebung	31
4.1.2 Ergebnisse der körperlichen Statusuntersuchung	31
4.1.3 Ergebnisse der klinischen Laborparameter	32
4.1.3.1 Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter der Frauen	33
4.1.3.2 Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter der Männer	33
4.1.4. Ergebnisse Ruhe-Elektrokardiogramm	34
4.2 HRV-Messungen bei psychophysiologischen Laboruntersuchungen	34
4.2.1 HRV-Analyse in der Ruhephase	35
4.2.2 HRV-Analyse Determinationstest	36
4.2.3 HRV-Analyse in der Erholungsphase	38
4.3 Ergebnisse Langzeit-Elektrokardiogramm	40
4.3.1 HRV-Analyse Tag	40
4.3.2 HRV-Analyse Nacht	42
4.4 Multivariate Faktorenanalysen	44
4.4.1 Zusammenhang zwischen HRV und BMI im geschlechterspezifischen Vergleich	45
4.4.2 Zusammenhang zwischen HRV und den klinischen Laborparametern im geschlechterspezifischen Vergleich	46
<b>5 Diskussion</b>	<b>49</b>

<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>63</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>Anlagen</b>	<b>74</b>
Tabellarischer Lebenslauf	74
Eigene Publikationen	75
Danksagung	76
Eidesstattliche Erklärung	77

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Erregungsleitungssystem des Herzen modifiziert nach Goldberger 2012	3
Abb. 2:	Schrittmacherpotential im Sinusknoten modifiziert nach Frings 2009	4
Abb. 3:	Schematische Darstellung der sympathiko-vagalen Balance	5
Abb. 4:	Beispielhafte klinische Anwendungsfelder der HRV	12
Abb. 5:	Schematische Darstellung des Untersuchungsgangs	25
Abb. 6:	Zeitlicher Ablauf der psychometrischen Untersuchung	28
Abb. 7:	Geschlechterspezifische Probandenverteilung	31
Abb. 8:	BMI-Gruppenverteilung Frauen	32
Abb. 9:	BMI-Gruppenverteilung Männer	32

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Zeitbezogene Parameter der HRV-Analyse	9
Tab. 2:	HRV-Parameter aus dem Frequenzbereich	10
Tab. 3:	WHO-Gewichtsklassifizierung	16
Tab. 4:	Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter in den BMI-Gruppen der Frauen	33
Tab. 5:	Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter in den BMI-Gruppen der Männer	34
Tab. 6:	HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in Ruhe	35
Tab. 7:	HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in Ruhe	36
Tab. 8:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Belastungsphase	37
Tab. 9:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Belastungsphase	38
Tab. 10:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Erholungsphase	39
Tab. 11:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Erholungsphase	40
Tab. 12:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Phasenbereich im Langzeit-EKG-Monitoring tagsüber	41
Tab. 13:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Phasenbereich im Langzeit-EKG-Monitoring tagsüber	42
Tab. 14:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Phasen- und Frequenzbereich im Langzeit-EKG-Monitoring nachts	43
Tab. 15:	Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Phasen- und Frequenzbereich im Langzeit-EKG-Monitoring nachts	44
Tab. 16:	Aufschlüsselung HRV-Faktoren Teil I	45



Tab. 17:	Faktorenanalyse HRV-Faktoren – BMI: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen Männer	45
Tab. 18:	Aufschlüsselung HRV-Faktoren Teil II	46
Tab. 19:	Aufschlüsselung Faktoren der klinischen Laborparameter	46
Tab. 20:	Faktorenanalyse HRV-Faktoren – laborchemische Faktoren: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen	48

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AvHR	Mittlere Herzfrequenz
BMI	Body-Mass-Index
EKG	Elektrokardiogramm
GGT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Aspartat-Aminotransferase (AST, ASAT)
GPT	Alanin-Aminotransferase (ALAT)
HDL	High Density Lipoproteins
Hf	Herzschlagfrequenz
HF	High Frequency (Hochfrequenzbereich)
HF-Band	spektrale Leistungsdichte im Bereich von 0,15 – 0,4 Hz
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
HKS	Herz-Kreislauf-System
HRV	Heart Rate Variability (Herzfrequenzvariabilität)
Hz	Hertz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LF	Low Frequency (Niedrigfrequenzbereich)
LF-Band	spektrale Leistungsdichte im Bereich von 0,04 – 0,15 Hz
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
MNN	Medianwert der NN-Intervalldauer
n	Anzahl
NN	Abstand zwischen zwei Herzschlägen (ms)
NN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen
p	Signifikanzniveau
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall
r	Korrelationskoeffizient

RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
SA <sub>a</sub>	absolute Sinusarrhythmie nach Eckoldt
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen 5-Minuten Segmenten der gesamten Aufzeichnung
sNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgegangenen Intervall (standardisierter EWING-Index)
SD	Standardabweichung
SDSD	Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
Tab.	Tabelle
TG	Triglyceride

# 1 Einleitung

Herz-Kreislauferkrankungen (HKE) reihen sich in der heutigen Zeit weiterhin sowohl hinsichtlich ihrer Erkrankungshäufigkeit als auch in der Rangfolge der häufigsten Todesursachen auf den ersten Plätzen ein. Die Mortalitätsrate der zu diesem Formenkreis gehörenden Erkrankungen ist nicht nur in den Industrieländern mit 45 % sehr hoch, sondern betrifft mit einer Prozentzahl von 24,5 % auch Menschen der Entwicklungsländer. Erfreulicherweise ist seit 1975 die Mortalitätsrate in vielen Industrieländern gesunken, war sie doch zu jenem Zeitpunkt noch bis zu 28 % höher. Diese positive Entwicklung ist nicht etwa einem Rückgang der Inzidenz zu verdanken, sondern ist vielmehr der Reduktion einiger Risikofaktoren, vornehmlich durch verbesserte medikamentöse Therapie der Hypertonie und reduziertes Rauchen, zuzuschreiben. Darüber hinaus konnte die Mortalitätsrate durch Therapieverbesserung der koronaren Herzkrankheit und flächendeckende Möglichkeiten der medizinischen Akutversorgung gesenkt werden. Nichtsdestotrotz stellen kardiovaskuläre Erkrankungen gegenwärtig immer noch ein erhebliches Problem dar. Des Weiteren bedingen HKE bei vielen Menschen Einschränkungen in ihrer Lebensqualität. In Anbetracht der Tatsache, dass die Lebenserwartung insgesamt gestiegen ist, besteht auch in dieser Hinsicht ein großes Interesse, die quantitativ gewonnenen Lebensjahre mit entsprechender Qualität zu füllen.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass im Bereich der Risikofaktorenreduktion ein großes Potential liegt, der Entstehung von HKE präventiv zu begegnen. Dieses Potential wird unter anderem im Rahmen des Gesundheitsmanagements in Betrieben zunehmend erkannt und in Form vielfältiger Präventionsmaßnahmen umgesetzt. Dennoch steigt bezüglich des schwerwiegenden Risikofaktors Übergewicht die Prävalenz von HKE weiter an. Unsere Wohlstandsgesellschaft ist durch Bewegungsmangel und in vielen Fällen Fehl- bzw. Überernährung charakterisiert. Besonders alarmierend ist die Tatsache, dass bereits immer mehr jüngere Menschen und auch Kinder übergewichtig sind. Dies kann vor allem bei Heranwachsenden, deren Organsysteme sich noch in der Entwicklung befinden, erhebliche gesundheitliche Auswirkungen haben. In Anbetracht dessen verwundert es nicht, dass Glukosetoleranzstörungen und auch manifester Diabetes mellitus Typ 2 heutzutage immer häufiger bereits in der Jugend bzw. im frühen Erwachsenenalter festgestellt werden. Der im Volksmund bekannte Begriff

„Alterszuckererkrankung“ als Synonym für Diabetes mellitus Typ 2 verliert zunehmend an Sinnhaftigkeit, da der Erkrankungsbeginn immer früher eintritt und jene Diagnose selbst in der Pädiatrie immer öfter vorkommt [Kurth 2007; Hauner 2008]. Über die Hälfte der Menschen, die bereits in ihrer Kindheit übergewichtig waren, wird es auch in der Adoleszenz sein [Dorner 2004]. Die Prävalenz der Adipositas als Risikofaktor der HKE steigt weiter an und avanciert zur Zivilisationskrankheit der Moderne.

Zentrale Zielstellung der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen von Übergewicht auf die HRV zu untersuchen und nähere Informationen darüber zu erhalten, auf welche Weise erhöhtes Körpergewicht Einfluss auf das autonome Nervensystem nimmt.

## 1.1 Herzfrequenzvariabilität

Die Analyse der physiologischen Unregelmäßigkeit des menschlichen Herzschlages hat sich in den letzten Jahren in Klinik und Forschung zu einer etablierten, nicht invasiven Methode für die Erfassung des Beanspruchungsgrades des Herz-Kreislauf-Systems entwickelt und wird als Indikator für die Aktivität des autonomen Nervensystems herangezogen.

### 1.1.1 Definition

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt im elektrokardiographischen Sinn die Schwankungen der Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzaktionen, dem so genannten Normal-to-Normal-Intervall (NN-Intervall), in ihrer Länge. Synonym werden für dieses Intervall auch der Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG (RR-Intervall), Inter-Beat-Intervall (IBI), Herzperiodendauer bzw. Kardiointervall verwendet. Basierend auf diesen NN-Intervallen aus dem EKG kann man die HRV als ein mathematisches Maß berechnen. Die HRV ist ein Parameter für die Fähigkeit des Organismus seine kardiale Aktivität an bestimmte Anforderungen adäquat anzupassen. Die hierfür erforderlichen Regulationsvorgänge unterliegen dem autonomen Nervensystem, dessen Aufgabe es ist, über das komplexe Zusammenspiel seiner Anteile Sympathikus und Parasympathikus die Kommunikation der menschlichen Organe und Organsysteme untereinander zu

gewährleisten. Die Regulation der Herzkreislaufparameter sowie die Modulation auf kardiorespiratorischer Ebene stellen zentrale Aufgaben des autonomen Nervensystems dar.

### 1.1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

Bestimmte physiologische Voraussetzungen in Form eines Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems gestatten dem Herzen einen automatisierten Funktionsablauf und ermöglichen eine stetig wiederkehrende Kontraktion. Der so genannte Sinusknoten stellt das übergeordnete Erregungsbildungszentrum dar. Von ihm aus gelangen elektrische Signale mit einer Eigenfrequenz von 60-80/min zum Atrioventrikularknoten, welcher auch als sekundäres Erregungszentrum bezeichnet wird. Die Erregung des Myokards erfolgt von hier aus über das His-Bündel auf die Purkinje-Fasern. Abbildung 1 zeigt schematisch das Erregungsleitungssystem des Herzens.

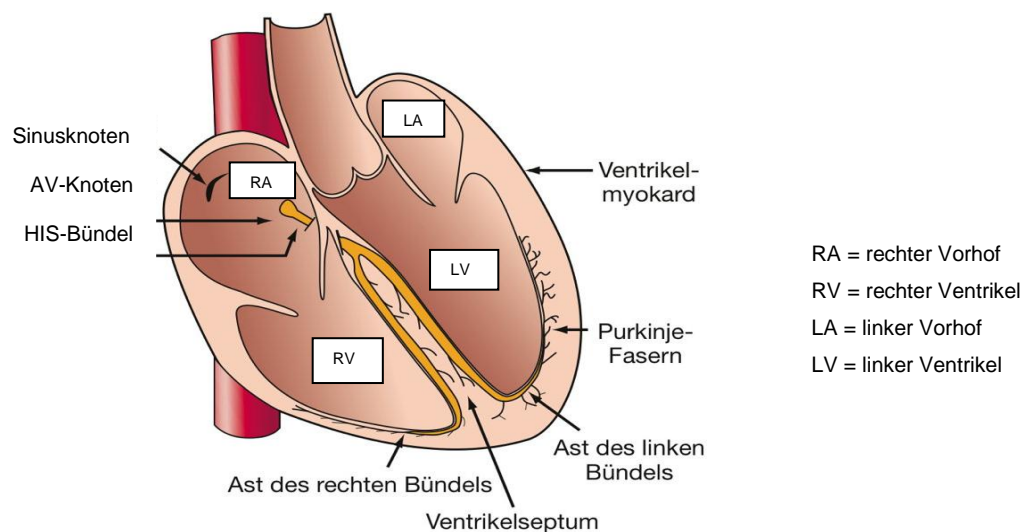


Abb.1: Erregungsleitungssystem des Herzens modifiziert nach Goldberger 2012

Die ein funktionelles Synzytium bildenden Herzmuskelfasern zeigen eine charakteristische Form von Aktionspotentialen. Immer geöffnete Kaliumkanäle jener Fasern sorgen für ein Ruhepotential von etwa -80 mV. Wenn ein Schrittmacherpotential aus dem Reizleitungssystem das Myokard erreicht, öffnen sich bereits bei einem Schwellenpotential von etwa -70 mV spannungsgesteuerte Natriumkanäle. Der Einstrom von Natrium-Ionen bewirkt eine rasche Depolarisation,

sodass das Membranpotential positive Werte erreicht. Die Natriumkanäle inaktivieren schon nach wenigen Millisekunden. Außerdem werden durch die Depolarisation Calciumkanäle geöffnet. Mehrere Hundert Millisekunden lang findet nun ein Calcium-Einstrom statt, welcher die Herzmuskelkontraktion auslöst und das Membranpotential auf positiven Werten hält (Plateauphase). Kaliumkanäle öffnen mit leichter Verzögerung und repolarisieren die Muskelzelle. Die Inaktivierung der Natriumkanäle bleibt während der Depolarisation bestehen. Hierdurch kann während dieser Zeit keine neue Erregung der Herzmuskelfaser erfolgen. Diese langanhaltende Refraktärphase ist von großer Bedeutung, da sie eine koordinierte und rhythmische Kontraktion ermöglicht. Abbildung 2 zeigt die verschiedenen Ionenkanäle und verdeutlicht deren Einflüsse auf das Schrittmacherpotential im Sinusknoten.

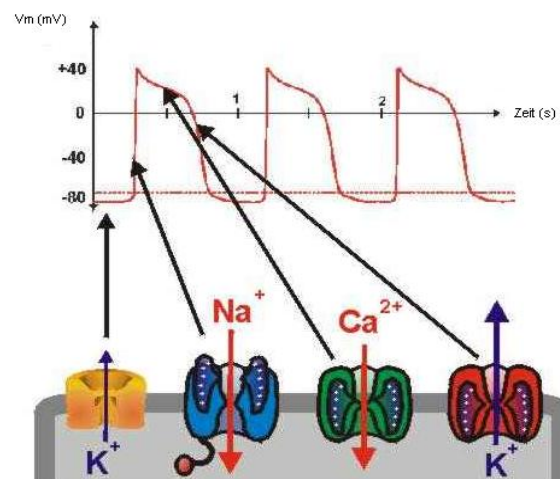


Abb. 2 Schrittmacherpotential im Sinusknoten modifiziert nach Frings 2009

Das Herz ist in der Lage, sowohl auf wechselnde körperliche Anforderungen als auch auf psychische Veränderungen adäquat und schnell zu reagieren. Einerseits sorgt für diese Anpassungsfähigkeit das vegetative Nervensystem, andererseits spielen diverse übergeordnete neurovegetative Zentren eine Rolle. In Bezug auf die Variabilität der Herzfrequenz kommt dem vegetativen Nervensystem mit seinem komplexen Zusammenspiel der beiden Anteile Sympathikus und Parasympathikus eine entscheidende Bedeutung zu. Der Parasympathikus beeinflusst über den Nervus vagus Herz und Kreislauf, indem durch die Freisetzung von Acetylcholin muskarinerge Rezeptoren stimuliert werden. Hierdurch nimmt die Kaliumleitfähigkeit an der Muskelzellmembran zu, sodass die diastolische Depolarisation verlangsamt abläuft. Der Sympathikus hingegen aktiviert durch die Ausschüttung von Adrenalin

und Noradrenalin  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren, wobei cAMP-vermittelt Membranproteine phosphoryliert werden [Löllgen 1999]. Die diastolische Depolarisation wird im Nachzug dessen verlangsamt. Im Wesentlichen gibt es vier Wirkmechanismen, welche Einfluss auf den Herzrhythmus und auf die Auswurfleistung des Herzens nehmen: die Chronotropie, die Inotropie, die Dromotropie sowie die Bathmotropie. Die Einwirkung auf die Frequenz der Aktionspotentiale am Sinusknoten (in der Regel der Schrittmacher) und somit auf die Herzschlagfrequenz bezeichnet die Chronotropie. Inotropie meint die Einflussnahme auf die Kontraktilität der Muskelfaser. Die Beeinflussung der Erregungsleitung beschreibt die Dromotropie und die Bathmotropie erklärt die Modulation der Reizschwelle bzw. Erregbarkeit des Herzens. Sympathikus und Parasympathikus zeigen am Herzen gegensätzliche Wirkungen auf. Ersterer wirkt positiv chrono-, ino-, dromo- und bathmotrop, d. h., es kommt zu einer Erhöhung der Herzschlagfrequenz, zu einer Zunahme der Muskelkontraktilität sowie zu einer schnelleren Reizübertragung und zu einer erhöhten Erregbarkeit. Die parasympathische Aktivität wirkt wie bereits beschrieben genau entgegengesetzt.

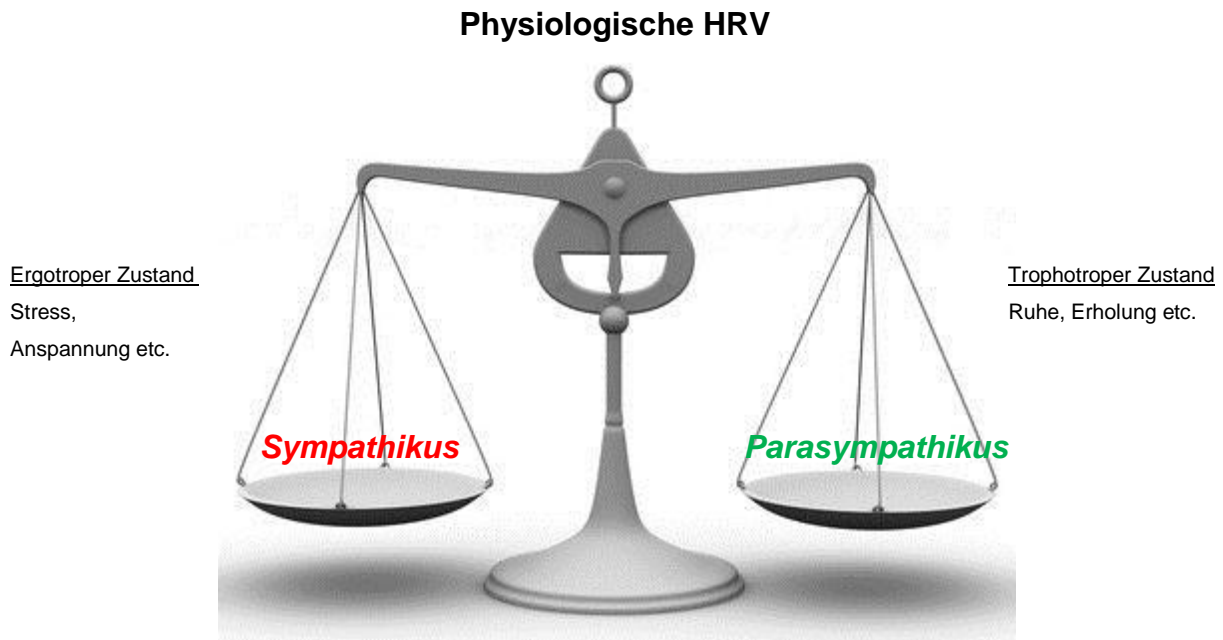


Abb. 3: Schematische Darstellung der sympathiko-vagalen Balance

Optimalerweise sollte das Zusammenwirken der beiden vegetativen Anteile Sympathikus und Parasympathikus harmonisch aufeinander abgestimmt und in Balance sein. Abbildung 3 veranschaulicht diesen Zustand.



### 1.1.3 Modulatoren

Führt man sich vor Augen, dass die HRV in den Prozessen des menschlichen Vegetativums eingeflochten ist, so ist ersichtlich, dass die hierauf modifizierend wirkenden Einflussfaktoren in ihrer Mannigfaltigkeit insbesondere bei Querschnittsvergleichen verschiedener Gruppen zu berücksichtigen sind. Eine harmonische Interaktion seiner Stellglieder wird über äußerst komplexe Regulationsvorgänge im menschlichen Körper gewährleistet. Die Komponenten des autonomen Nervensystems und damit auch die HRV, unterliegen zahlreicher interner und externer Einflussfaktoren [Horn 2003]. Auf einzelne Einflussfaktoren wird in dieser Arbeit näher eingegangen.

Ein Beispiel der internen Einflussfaktoren stellen die altersabhängigen Veränderungen der HRV dar. Bedingt durch die vermehrt sympathikotone vegetative Tonuslage des Kleinkindes findet man hier eine niedrige Variabilität der Herzfrequenz. Mit fortschreitendem Alter nimmt die vagale Stimulation der HRV immer mehr zu, sodass sie im älteren Kindes- bis Jugendalter am größten ist. Von hier an wird sie im Laufe des Lebens immer kleiner, um im hohen Alter ein Plateau zu erreichen [Umetani et al. 1998; Kuo et al. 1999; Pfister et al. 2006].

Des Weiteren weist die HRV geschlechterspezifische Unterschiede besonders unterhalb des 50. Lebensjahres auf [Jensen-Urstad et al. 1997; Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004]. Frauen haben bis zur Menopause einen höheren vagalen Tonus als Männer, was unter anderem an Unterschieden im Hormonhaushalt liegt [Liu et al. 2003; Barantke et al. 2008]. Studien konnten sogar belegen, dass es bei Frauen während des Menstruationszyklus signifikante Schwankungen der HRV gibt [Sato et al. 1995; McKinley et al. 2009; Capaldo et al. 2013]. Auf das Geschlecht als Einflussfaktor soll in Kapitel 1.4 näher eingegangen werden.

Vergleichende HRV-Messungen sollten möglichst zur gleichen Tageszeit vorgenommen werden, da sowohl die Herzfrequenz als auch deren Variabilität einer gewissen zirkadianen Rhythmik unterliegt. Am Tage findet sich ein ergotroper Zustand mit Sympathikusbetonung, welcher in der Nacht von der vagusbetonten trophotropen Phase abgelöst wird. Zwischen 4 Uhr und 6 Uhr in der Früh ist die HRV am größten [Huikuri et al. 1990].

Neben anlagebedingter Interindividualität, wobei man je nach Polarisierung von „Vagotonikern“ und „Sympathikotonikern“ spricht, ist auch der jeweilige Trainings-

und Gesundheitszustand des Menschen zu beachten [Weippert et al. 2009]. Ausdauersportler haben nicht nur eine niedrigere Ruheherzfrequenz, sondern auch eine größere HRV. Sportliche Betätigung in Form eines aeroben Ausdauertrainings wirkt sich positiv auf die HRV aus, weswegen die HRV-Analyse auch in der Sportmedizin eine zunehmende Rolle spielt [Hottenrott et al. 2006]. Die sympathikovagale Tonuslage wird nicht zuletzt durch temporäre als auch chronische Krankheiten stark beeinflusst, was am Beispiel des Diabetes mellitus verdeutlicht werden kann [Faulkner et al. 2005; Blom et al. 2009].

Psychische Einflussfaktoren sowie physische Belastungen haben Folgen, die sich auf die HRV auswirken können bzw. gegebenenfalls durch die Messung jener detektiert werden können [Mezzacappa et al. 2001; Libuda 2012; Böckelmann et al. 2013]. Auch psychosoziale Faktoren wie beispielsweise soziale Isolation wirken sich auf die HRV aus [Horsten et al. 1999]. Auf den Menschen einwirkender kurzfristiger oder chronischer Stress emotionaler Art kann sich ebenfalls in Form einer veränderten HRV bemerkbar machen [Schubert et al. 2009]. Jedoch gibt es gegenläufige Meinungen, die die Herzfrequenzvariabilitätsmaße als Indikatoren psychischer Belastungen für unzulänglich halten [Nickel et al. 2002].

Man konnte sogar zeigen, dass Ernährungsgewohnheiten einen modifizierten Einfluss auf die HRV haben [Park et al. 2009; Tomoko 2013]. Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass die chronische Exposition zu Schadstoffen wie Blei und verschiedenen Lösemitteln eine verminderte HRV bewirken [Böckelmann 2006].

Weitere Modulatoren stellen bestimmte Medikamente sowie neben anderen Drogen auch Alkohol und Nikotin dar [Pitala et al. 2000].

#### 1.1.4 Analysemethoden

Die Herzfrequenzschwankungen können entweder über einen kurzen Zeitraum, meist 5 Minuten, mittels einer Kurzzeit-EKG-Aufnahme oder über eine längere Zeitspanne von üblicherweise 12 bzw. 24 Stunden mit einem Langzeit-EKG erfasst werden. Es gibt verschiedene Auswertungsverfahren zur Bestimmung der HRV. Je nachdem, welchen Aspekt man beleuchten möchte, stehen unterschiedliche Parameter zur Verfügung [Task Force 1996; Löllgen 1999; Kleiger et al. 2005; Pfister et al. 2007; Sammito et al. 2014].

Eine Analysemöglichkeit der HRV ist die Verwendung der Parameter des Zeitbereichs. Hierbei werden die Rohdaten aus der Aufzeichnung der NN-Intervalldauer konsekutiver QRS-Komplexe unter der Annahme, dass die Reihenfolge der Herzschläge einem unwillkürlichen Prozess entstammt, statistisch aufgearbeitet und hinsichtlich ihrer mathematischen Varianz ausgewertet [Horn 2003]. Es ergeben sich entsprechende zeitbezogene Größen.

Des Weiteren kann man zur Abschätzung der HRV einige Parameter des Frequenzbereichs zu Rate ziehen. Zeitbezogene Herzfrequenzabstände werden in frequenzbezogene Daten umgewandelt. Mittels Spektralanalyse kann dann die Verteilung der einzelnen Frequenzen dargestellt werden. Meist kommt die Fast-Fourier-Transformation zur Anwendung.

Sowohl die Analysen im Zeit- als auch jene im Frequenzbereich gehören zu den klassischen linearen Messmethoden der HRV. Darüber hinaus kann man die HRV auch mit Methoden der nicht-linearen Analyse bestimmen. Hier wird von der nichtlinearen Dynamik schwingender Systeme ausgegangen. Bei der häufig angewendeten Lorenz-Plot-Analyse erfolgt eine grafische Darstellung der HRV, ermittelt aus der Aufzeichnung zweier aufeinanderfolgender Herzperiodendauern und aufgetragen in ein mindestens zweidimensionales Koordinatensystem. Im Folgenden sollen die Parameter der drei Analyseverfahren detaillierter beschrieben werden.

#### 1.1.4.1 HRV-Analyse im Zeitbereich

Die HRV-Analyse im so genannten Zeitbereich erfasst Veränderungen der Herzfrequenz über die Zeit. Einfache zeitbezogene Variablen stellen hier die NN-Intervalldauer mit ihren Mittelwerten oder der Unterschied zwischen kürzestem und längstem NN-Intervall dar. Werden die NN-Intervalle konsekutiver QRS-Komplexe statistisch ausgewertet, ergeben sich wichtige Zeitbereichsindices wie beispielsweise die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN), welche als orientierende Größe sämtliche auf die HRV einflussnehmenden Gesichtspunkte einschließlich der zirkadianen Rhythmik im aufgezeichneten Zeitraum widerspiegelt. Die SDNN wird als globaler Index für längerfristige Einflussfaktoren angesehen. Werden Veränderungen zwischen Tag und Nacht analysiert, zieht man den Index SDDSD heran. Von den Tag-Nacht-Variationen unabhängige Messwerte sind pNN50 sowie RMSSD. Diese Parameter basieren auf Intervallunterschieden und beziehen sich auf kurzfristige

HRV-Veränderungen, welche vorwiegend über vagus-vermittelte Reize hervorgerufen wurden.

Tab. 1: Zeitbezogene Parameter der HRV-Analyse

Parameter	Anmerkung
NN [ms]	Abstand zweier Herzschläge
MNN [ms]	Medianwert der NN-Intervalldauer
AvHR	Mittlere Herzfrequenz
SDNN [ms]	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDANN [ms]	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen 5-Minuten-Segmenten der gesamten Aufzeichnung
RMSSD [ms]	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
SDSD [ms]	Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
NN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 msec voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen
pNN50 [%]	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall
SA <sub>a</sub> [ms]	Absolute Sinusarrhythmie nach Eckoldt (1984)

Tabelle 1 führt die in der Klinik gebräuchlichen Parameter aus der Zeitbereichsanalyse auf.

#### 1.1.4.2 HRV-Analyse im Frequenzbereich

Die HRV-Analyse im Frequenzbereich kann mittels Spektralanalyse erfolgen. Diese beruht auf der so genannten Fast-Fourier-Methode, welche als nichtparametrisches Verfahren die verschiedenen NN-Intervalle in Frequenzbereiche mit unterschiedlichen Spektralfrequenzen transformiert. Die aufgezeichneten Herzfrequenzoszillationen werden demnach in Frequenzen und Amplituden aufgespalten, sodass ein spezifisches Leistungsdichtespektrum entsteht. Es werden bei der HRV-Analyse vier Frequenzbereiche unterteilt. Die aufsummierten Spektren ergeben das Gesamtspektrum (Total Power, TP). Dieses umfasst folglich einen Bereich bis 0,5 Hz. Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Frequenzbänder auf.

Tab. 2: HRV-Parameter aus dem Frequenzbereich

Variable	Frequenzbereich	Aktivität des autonomen Nervensystems
<b>TP (Total Power) [ms<sup>2</sup>]</b>	0 – 0,4 Hz	Keine klare Zuordnung
ULF (Ultra Low Frequency) [ms <sup>2</sup> ]	0 – 0,003 Hz	Keine klare Zuordnung
VLF (Very Low Frequency) [ms <sup>2</sup> ]	0,003 – 0,04 Hz	Sympathikus
<b>LF (Low Frequency) [ms<sup>2</sup>]</b>	0,04 – 0,15 Hz	Sympathikus u. Parasympathikus, wobei der sympathische Anteil überwiegt
<b>HF (High Frequency) [ms<sup>2</sup>]</b>	0,15 – 0,4 Hz	Parasympathikus

Fallen bei der HRV-Analyse periodische Herzfrequenzschwankungen mit einer Dauer von 2,3 bis 6,6 Sekunden auf, so gehört dieser Abschnitt in den hochfrequenten Bereich (HF-Band 0,15 - 0,4 Hz). Das HF-Band wird mit der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) gleichgesetzt, da diese Herzfrequenzänderungen mit der Atmung korrespondieren. Die RSA wird vornehmlich durch den Nervus vagus generiert, sodass das hochfrequente Spektrum (auch C-Band genannt) als Marker für die parasympathische Aktivität angesehen wird.

Herzfrequenzschwankungen von 0,04 - 0,15 Hz, die also über einen Zeitraum von 6,6 bis 25 Sekunden weilen, fallen in das Spektrum des niederfrequenten LF-Bandes (auch als B-Band bekannt). Dieser Bereich setzt sich aus dem Niederschlag sowohl sympathischer als auch parasympathischer Einflüsse zusammen, wobei die Aktivität sympathischer Neurone, vor allem aus dem vasomotorischen System, überwiegt. Die Tatsache, dass die medikamentöse Verabreichung sympathikomimetischer Substanzen, aber auch mentaler oder physischer Stress, zu einer Zunahme der LF führen und eine pharmakologische  $\beta$ -adrenerge Blockade eine LF-Abnahme bewirken, ist ein Indiz für diesen Sachverhalt.

In den sehr niedrigen VLF-Bereich fallen wiederkehrende Oszillationen zwischen 0,003 - 0,04 Hz. Es werden ursächlich thermoregulative Vorgänge und der Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angenommen. Unterhalb dieses Frequenzspektrums liegt das ultraniedrigfrequente ULF-Band. In diesen Bereich fallen Perioden mit einer Dauer von über 5,5 Minuten. Die Ätiologie ist an dieser Stelle noch nicht endgültig geklärt. Tageszeitliche, monatliche oder auch jahreszeitliche Rhythmen werden hier diskutiert. Das ULF-Band ist für die HRV-Analyse von geringerer Relevanz.

Ein bedeutender Parameter ist die so genannte LF/HF-Ratio. Dieser Quotient spiegelt die sympathiko-vagale Balance wider und ist somit ein wichtiger Beanspruchungsparameter sowie globaler Marker für die Qualität des Zusammenspiels von Sympathikus und Parasympathikus im Organismus.

#### 1.1.4.3 HRV-Analyse im Phasenbereich

Neben den einfachen sowie statistischen Variablen im Zeit- und Frequenzbereich gibt es auch die Möglichkeit, die HRV mittels nicht-linearer Methoden zu beschreiben. Hierzu sei beispielsweise der Lorenz- bzw. Poincare-Plot genannt. Es ist jedoch zu beachten, dass zur Erstellung eines geometrischen Musters eine genügende Anzahl von NN-Intervallen notwendig ist. Mit einer erforderlichen Aufzeichnungsdauer von mindestens 20 Minuten, optimalerweise jedoch über einen 24-stündigen Zeitraum, sind geometrische Variablen folgerichtig eher zur längerfristigen HRV-Analyse geeignet.

In einem üblicherweise zweidimensionalen Koordinatensystem wird die NN-Zeitreihe auf sich selbst abgebildet, indem die Werte jeweils zweier aufeinanderfolgender RR-Abstände ( $NN_n$  auf die Abszisse und  $NN_{n+1}$  auf die Ordinate) aufgetragen werden. Durch diese Darstellungsform sukzessiver NN-Abstände entsteht eine Punktwolke, die um die 45°-Achse im Koordinatensystem angeordnet ist. Die Auswertung derer kann sowohl quantitativer als auch qualitativer bzw. visueller Art sein. Quantitative Parameter sind die so genannte Lorenz-Länge (LL), welche ein Maß für die Langzeitvariabilität der Herzfrequenz darstellt, und die Lorenz-Breite (LB), die zur Einschätzung der kurzzeitigen HRV herangezogen wird. Visuell-qualitativ kann die spezifische Formation der Punktwolke auf diverse Störungen bzw. Krankheitsbilder hinweisen. Man kann sich leicht vorstellen, dass ein gesunder Sinusrhythmus mit ausreichender Variabilität eine breite Streuung um die 45°-Achse aufweist und die konsekutiv entstehende Punktwolke eine kometenartige Form annimmt. Eine eingeschränkte HRV spiegelt sich folglich in der Plot-Darstellung als besonders schmale, torpedoartige Punktwolke wider. Als Ursache für diese so dargestellte eingeschränkte Spontanvariabilität legt man eine verminderte vagale Funktion zugrunde. Darüber hinaus kann die Punktwolke auch eine Ballform oder komplexe Cluster annehmen [Esperer 2002; Horn 2003; Sammito & Böckelmann 2014].

### 1.1.5 Klinische Bedeutung und wissenschaftliche Anwendungsfelder

Die HRV ist weniger nur ein kardialer Funktionsparameter als vielmehr Indikator für die individuelle Tonuslage des Vegetativums. Basierend auf diesen grundlegenden Eigenschaften ist die Messung der HRV sowohl von diagnostischem als auch von prognostischem Wert, nicht nur in Hinblick auf zahlreiche kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die klinischen und wissenschaftlichen Anwendungsfelder der HRV sind vielfältig. Diese sind in medizinischen Fachgebieten (u. a. Kardiologie, Intensivmedizin), in der Sport- und Arbeitswissenschaft sowie Psychologie zu finden.

Die praktische Relevanz der HRV in Prävention, Diagnostik, Therapie und Forschung wird in den letzten 20 Jahren stark diskutiert [Rechlin 1995; Huikuri et al. 2000; Haegele et al. 2004; Berg et al. 2005; Hottenrott et al. 2006; Schmidt et al. 2008; Jank et al. 2011; Kaikkonen 2014; Müller-Werdan et al. 2014]. Abbildung 4 zeigt einige klinische Anwendungsfelder der HRV.

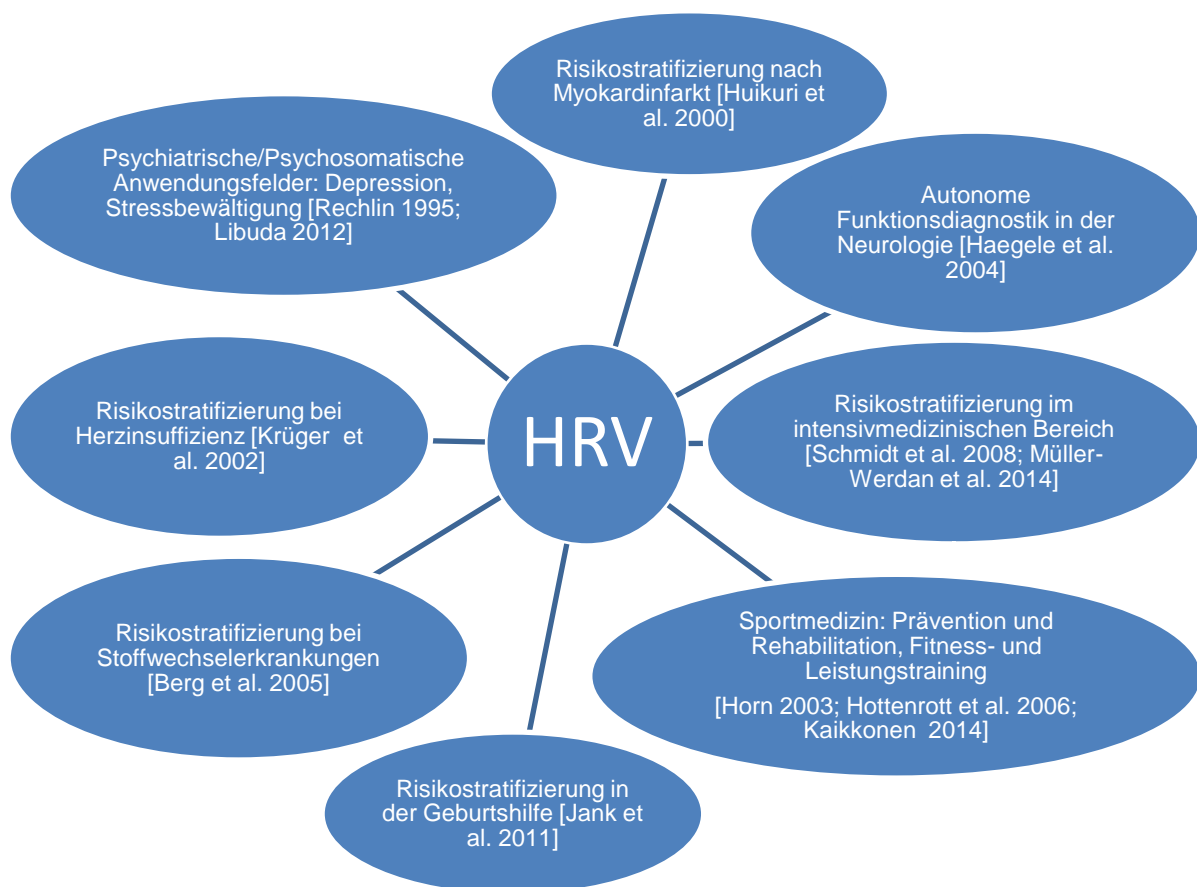


Abb. 4: Beispielhafte klinische Anwendungsfelder der HRV

Im Jahre 1965 entdeckten Hon und Lee im Bereich der Geburtshilfe, dass fetaler Stress eine HRV-Reduktion des Ungeborenen bedingt [Hon et al. 1965]. Dies wurde beobachtet, noch bevor sich die Herzfrequenz des Feten veränderte, sodass eventuell notwendige Interventionen frühzeitig angezeigt wurden. Bis heute stellt die auf dieser Basis entwickelte Kardiotokografie ein sehr wichtiges Instrument in der Geburtshilfe dar. Obwohl man hier nicht mit den gängigen Begriffen und Parametern der HRV umgeht, sondern vor allem von Oszillation, Dezeleration und Akzeleration spricht, misst man der Variabilität der fetalen Herzfrequenz eine wichtige prognostische Bedeutung zu.

Autoren wie beispielsweise Sayers, Hirsh & Bishop sowie Luczak berichteten anhand ihrer Forschungen von physiologisch wechselnden Rhythmen bzw. Varianten innerhalb der Herzschlaganalyse [Luczak 1973; Sayers 1973; Hirsh & Bishop 1981]. Ende der 70er Jahre wurden mehrere Tests zur Detektion der diabetischen Neuropathie entwickelt [Ewing et al. 1985].

1977 wurde erstmals gezeigt, dass die Mortalität nach Myokardinfarkt mit sinkender HRV korreliert [Wolf et al. 1978]. Mit Einführung der Spektralanalyse als neues Instrument in der HRV-Messung durch Akselrod und Mitarbeiter konnten die Kontrollmechanismen näher quantifiziert werden [Akselrod et al. 1981].

Im heutigen klinischen Alltag hat die Messung der HRV als vergleichsweise unkompliziertes, nichtinvasives und kostengünstiges diagnostisches Instrument längst Einzug gehalten. Bei besonders komplexen Krankheitsgeschehen, denen man beispielsweise bei intensivmedizinisch betreuten Patienten in Form von Multiorganversagen, Sepsis oder dekompensierter Herzinsuffizienz begegnet, ist die Einbeziehung der HRV als objektivierbarer prognostischer Marker von großer Bedeutung, stellt sie doch ein korrelierendes Maß für das individuelle Regulationsvermögen mit seinen Anpassungs- und Kompensationsressourcen dar [Hoyer 2009]. Reduzierte HRV geht mit einer erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie dahingehend schlechter Prognose und erhöhter Mortalität einher [Schmidt et al. 2008; Greiser et al. 2009].

Viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen sind eng verknüpft mit Störungen des autonomen Nervensystems [Haegele et al. 2004]. Teilweise in den Fachgesellschaften kontrovers diskutierte Studien zeigen jedoch einige eindeutige Übereinstimmungen. Demnach gehen Angst- und Panikstörungen mit einer erhöhten sympathischen Aktivität einher. Bei Erkrankungen des affektiven Formenkreises



(bspw. Depression) konnte eine erniedrigte Aktivität des Parasympathikus nachgewiesen werden. Einerseits als Index für den individuellen autonomen Status und andererseits als wichtiger therapeutischer Parameter zur Verlaufskontrolle bei der medikamentösen Anwendung anticholinerg Substanzen oder trizyklischer Antidepressiva, auch in Hinblick auf zum Teil gefährliche vegetative Nebenwirkungen jener Psychopharmaka, kommen HRV-Messungen in entsprechenden Kliniken zur Anwendung [Rechlin 1995].

Darüber hinaus wurden Veränderungen der HRV bei chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen. Insbesondere sind HRV-Analysen hinsichtlich ihrer Rolle als Prädiktor für das Mortalitätsrisiko dieser chronisch Erkrankten von Interesse [Mortara et al. 2000; Kleiger et al. 2005]. Auch das Outcome von Patienten mit stattgehabten myokardialen Infarktgeschehen kann über verschiedene HRV Indices abgeschätzt werden [La Rovere et al. 1998]. Die Bedeutung der HRV bei multimorbiden Patienten mit einer Kombination aus mehreren Erkrankungen, wie beispielsweise Herzinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus oder Schlaganfall ist Gegenstand intensiver Forschung [Huikuri et al. 2000; Wiesner 2004; Colivicchi et al. 2005].

In der heutigen Gesellschaft und Arbeitswelt spielt der auf den Einzelnen einwirkende multifaktorielle Stress in Form von psychomentalen Belastungen eine ernst zu nehmende Rolle. Die Erforschung der Auswirkungen von Stress, nicht nur hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, rückt insbesondere in der Arbeitsmedizin, aber auch in anderen Fachbereichen zunehmend in den Fokus. HRV-Analysen kommen hierbei häufig als objektivierbares Messinstrument und die HRV selbst als Beanspruchungsparameter zur Anwendung [Böckelmann et al. 2005; Strümpell 2007; Weippert 2009; Libuda 2012; Sammito et al. 2014].

## 1.2 Adipositas

Die Kombination aus den heutigen Lebensstilveränderungen einerseits, u. a. in Form von Bewegungsmangel etc. und den veränderten Ernährungsgewohnheiten andererseits brachte vor allem in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen eine zunehmende Anzahl adipöser Menschen mit sich. Adipositas stellt für viele Menschen nicht nur ein ästhetisches Problem dar, sondern wird auch als Initiator oder Kofaktor zahlreicher Krankheiten, wie z. B. Arteriosklerose und Diabetes

mellitus Typ 2, angesehen. Unsere moderne Gesellschaft steht gegenwärtig vor hierauf fußenden gesundheitlichen, aber auch ökonomischen Problemen.

### 1.2.1 Definition und WHO-Gewichtsklassifizierung

Von Adipositas spricht man bei einem starken Übergewicht, welches durch eine über das normale Maß hinausgehende Körperfettvermehrung mit krankhaften Auswirkungen charakterisiert ist. Die Einteilung der individuellen Gewichtsklassen nach der WHO erfolgt anhand des so genannten Body-Mass-Index (BMI). Er stellt eine Maßzahl zur Bewertung der Körpermasse in Relation zur Körperoberfläche dar. Hierbei wird das Körpergewicht eines Menschen durch seine Körperoberfläche, welche näherungsweise über das Quadrat der Körpergröße bestimmt wird, dividiert.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} : \text{Körpergröße [m}^2\text{]}$$

Es ist jedoch zu beachten, dass der BMI weder das Geschlecht noch die individuelle Statur berücksichtigt. Das zur Berechnung herangezogene Körpergewicht sagt nichts über die jeweilige Zusammensetzung der Körpermasse in Hinblick auf Muskel- bzw. Fettgewebe etc. aus. Zur Abschätzung des metabolischen sowie kardiovaskulären Gesundheitsrisikos ist das Muster der Körperfettverteilung zu betrachten. Erst die Zusammenschau aller Faktoren hat einen individuellen prognostischen Wert [Deutsche Adipositas Gesellschaft 2007; WHO 2013]. Tabelle 3 stellt die Gewichtsklassifizierung nach WHO-Einteilung dar.

Tab. 3: WHO-Gewichtsklassifizierung

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Starkes Untergewicht	<16	Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16 - <17	
Leichtes Untergewicht	17 – <18,5	
Normalgewicht	18,5 – <25	Normalgewicht
Präadipositas	25 – <30	Übergewicht
Adipositas Grad I	30 – <35	Adipositas
Adipositas Grad II	35 – <40	
Adipositas Grad III	≥40	

Da der individuelle BMI vergleichsweise schnell und unkompliziert ermittelt werden kann, stellt er im klinischen Alltag ein häufig angewendetes Maß zur Gewichtsklassifizierung der Patienten dar und wird hierfür auch von der Deutschen Adipositas Gesellschaft empfohlen.

### 1.2.2 Epidemiologie und Folgen

Die Zahl der übergewichtigen Menschen hat sich weltweit seit 1980 annähernd verdoppelt. Im Jahre 2008 waren nach WHO-Schätzung etwa 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig, worunter ca. 200 Millionen Männer und ca. 300 Millionen Frauen bereits adipös waren. 65% der Erdbbevölkerung leben in Ländern, wo mehr Todesfälle durch Übergewicht und Adipositas bzw. deren Folgen hervorgerufen wurden als durch Untergewicht. Jedes Jahr sterben ungefähr 2,8 Millionen Erwachsene an den Folgen von Übergewicht und Adipositas [WHO 2013]. Derartige Folgen sind beispielsweise Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Arteriosklerose sowie Hyperurikämie und Hämostasestörungen. Die ersten drei genannten Erkrankungen, nämlich Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie und arterielle Hypertonie bilden zusammen mit der Fettleibigkeit das so genannte metabolische Syndrom. Dieses Syndrom wird heutzutage als wesentlicher Risikofaktor für (kardio-)vaskuläre Erkrankungen angesehen. Das metabolische Syndrom ist in der westlichen Welt zu einem typischen Krankheitsbild geworden. Der überwiegend in den Industriestaaten

vorkommende Lebensstil, welcher unter anderem von hyperkalorischer Ernährung in Kombination mit körperlichem Bewegungsmangel geprägt ist, führt zur Fettleibigkeit, deren Prävalenz steigenden Charakter hat. Der Adipositas kommt in der Betrachtung des metabolischen Syndroms eine tragende Rolle zu, da sie im Wesentlichen als Initiator dessen angesehen wird. Endokrinologische Störungen, pulmonale Probleme sowie Erkrankungen im gastrointestinalen System stehen mit Übergewicht und Adipositas in engem Zusammenhang. Selbst eine Reihe von Karzinomen stellt Komorbiditäten dar [Schneider 2008].

In einer im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts großangelegten Studie zur Untersuchung der Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS-1) konnte herausgefunden werden, dass in Deutschland unter den Erwachsenen rund 53 % der Frauen und 66 % der Männer im Alter von 18 bis 79 Jahren übergewichtig sind. Verglichen mit Werten aus den Vorjahren konnte erhoben werden, dass die Zahl der Übergewichtigen auf einem gleichbleibend hohen Niveau stagniert. Allerdings stieg die Adipositasprävalenz in den letzten Jahren besonders unter den Männern an. Während nach dem Bundesgesundheitsurvey 1998 18,9 % der männlichen Deutschen einen BMI über 30 aufwiesen, waren es 2011 bereits 23,3 %. Unter den Frauen stieg diese Zahl von 22,5 % auf 23,9 %. Als besonders besorgniserregend werden die Beobachtungen eingestuft, dass dieser Anstieg der Adipositasprävalenz vor allem unter der jungen Bevölkerung zu verzeichnen ist [Mensink et al. 2013].

Eine weitere Studie des Robert-Koch-Instituts untersucht Gesundheitsaspekte von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Die in der so genannten KiGGS-Studie veröffentlichten Daten ergaben, dass hierzulande ca. 1,9 Millionen (15 %) Kinder und Jugendliche übergewichtig waren, darunter 800.000 bereits adipös [Kurth et al. 2007]. Über 60% der Menschen, die bereits vor der Pubertät übergewichtig waren, bleiben dies auch in der Adoleszenz [WHO 2013]. In diese Richtung weist auch die Tatsache, dass die Adipositasprävalenzen unter den 14 bis 17 Jahre alten Jugendlichen in der KiGGS-Studie (8,2 % der Jungen, 8,9 % der Mädchen) fast so hoch waren wie diejenigen der 18 bis 29 Jährigen der DEGS1-Studie (8,6 % der Männer, 9,6 % der Frauen).

2010 waren weltweit ca. 43 Millionen Kleinkinder im Alter von bis zu fünf Jahren übergewichtig. Diese Zahlen sind als besorgniserregend einzustufen, da Übergewicht und Adipositas bei Kindern langfristig gesundheitliche Risikofaktoren

darstellen und im weiteren Lebensverlauf schwerwiegende Erkrankungen zur Folge haben können. Insbesondere für die Pathogenese der HKE spielt der BMI im Kindes- und Jugendalter eine Rolle [Siegmund-Schultze 2011].

### 1.2.3 Kostenentwicklung

Neben den klinischen Folgebelastungen des Übergewichts und der Adipositas für die Patienten zeigen sich auch negative volkswirtschaftliche Auswirkungen.

Knoll und Mitarbeiter haben 2008 eine auf das Jahr 2003 bezogene Krankheitskostenstudie in Deutschland durchgeführt. Die direkten Behandlungskosten für Adipositas betrugen nach deren Berechnung 85,71 Mio. Euro, jene für assoziierte Komorbiditäten 11,3 Mrd. Euro. Dazu kamen die indirekten Kosten, welche mit 1,4 bis 1,6 Mrd. Euro zu verzeichnen waren. Man kann also aufgerechnet sagen, dass das deutsche Gesundheitssystem bereits vor einigen Jahren ca. 13 Mrd. Euro aufgrund von Adipositas zu tragen hatte [Knoll et al. 2008].

Betrachtet man die epidemiologische Lage in Deutschland, werden die Kosten freilich weiter steigen. Adipositas mitsamt ihren Begleitkrankheiten und Folgen stellt demnach auch ein beträchtliches ökonomisches Problem dar.

### 1.3 Einfluss der Adipositas auf die HRV

Adipositas wirkt sich negativ auf die autonome kardiale Funktion aus. Die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass das Vegetativum durch Übergewicht negativ beeinflusst wird. In der Studie von Sztajzel und Mitarbeitern wurde 2009 beispielsweise eine Abnahme der SDNN als HRV-Parameter aus dem Zeitbereich für die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz sowie ein schmaleres Spektrum des niedrigen Frequenzbandes mit steigendem BMI festgestellt. Diese Korrelationen waren unabhängig von endokrinologischen bzw. humoralen Laborparametern, wie beispielsweise Blutglucose, Insulin und Leptin. Eingeschränkte sympathische und parasympathische Aktivität wurden ebenfalls in einer Studie bei übergewichtigen Männern im Alter von 40 - 55 Jahren von Shenoy und Koautoren beschrieben [Shenoy et al. 2014]. Leaderach-Hofmann und Mitarbeiter fanden bei Patienten, die während einer psychosomatischen Rehabilitationsmaßnahme hospitalisiert waren, eine negative Korrelation zwischen BMI und den HRV-Parametern. Mit steigendem

BMI sank hierbei die Baroreflexsensitivität, indem sowohl die sympathische als auch die parasympathische Aktivität eingeschränkt war [Laederach et al. 2000]. Studien konnten im Umkehrschluss belegen, dass sich eine Gewichtsabnahme positiv auf die HRV auswirkt. Karason et al. bzw. Poirier et al. verzeichneten eine Reversibilität der eingeschränkten HRV-Parameter sowohl aus dem Zeit- als auch aus dem Frequenzbereich, nachdem die Probanden durch eine Diätmaßnahme an Gewicht verloren hatten [Karason et al. 1999; Poirier et al. 2006].

Während sich einige Autoren darüber einig sind, dass sich Übergewichtigkeit negativ auf die Aktivität des autonomen Nervensystems auswirkt, indem sowohl sympathische als auch parasympathische Regulationsmöglichkeiten gestört sind [Karason et al. 1999; Laederach et al. 2000; Poirier et al. 2006; Sztajzel et al. 2009; Indumathy et al. 2014; Shenoy et al. 2014], zeigen andere Studien teilweise kontroverse Ergebnisse auf. Rossi et al. fanden unter steigendem BMI keinerlei sympathische Funktionseinschränkungen unter den Probanden [Rossi et al. 1989]. Gleichsam mit Aronne und Koautoren fand man hier lediglich eingeschränkte parasympathische HRV-Indices [Aronne et al. 1997]. Auch bei einer von König und Koautoren durchgeführten Studie an 59 gesunden Männern und Frauen zeigte sich im Ergebnis eine mit steigendem BMI verminderte parasympathische Aktivität [König et al. 2014]. Zahorska-Markiewicz et al. hingegen sind der Meinung, dass es bei Übergewichtigen eher zu einer sympathischen Überreaktivität in Kombination mit eingeschränkter parasympathischer Gegenregulation kommt [Zahorska-Markiewicz et al. 1993].

#### 1.4 Einfluss der Fettstoffwechselfparameter auf die HRV

Bei der Entstehung der Arteriosklerose nimmt die Dyslipidämie eine Schlüsselrolle ein. Auch in Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist die Therapie aller Lipidfraktionen anzustreben. Hierfür ist das Erstellen eines individuellen Lipidstatus im Rahmen der Risikostratifizierung hinsichtlich KHK unerlässlich. Die Therapie kann neben entsprechenden Lebensstilinterventionen je nach Fettstoffwechselstörung medikamentös in Form einer Statin-Monotherapie bzw. Kombinationstherapie mit anderen Lipidsenkern wie Nikotinsäure, Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate oder Ionenaustauscher, erfolgen [Westphal 2011].

Mehrere Autoren beschrieben auch bei Probanden ohne manifeste KHK bzw. ischämischer Kardiomyopathie einen negativen Einfluss der Dyslipidämie auf die HRV [Doncheva et al. 2003; Indumathy et al. 2014]. In einer von Christensen und Koautoren durchgeführten Studie zeigte sich eine Reduktion der HRV bei Hypercholesterinämie. Dieser Zusammenhang bestand sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Probanden mit ischämischer Herzkrankheit [Christensen et al. 1999].

### 1.5 Einfluss des Geschlechts auf die HRV

In Fachkreisen wird der Einfluss des Geschlechts auf die Herzfrequenzvariabilität kontrovers diskutiert. Zhang untersuchte bei Probanden unterschiedlichen Alters die Einflussnahme des Geschlechts auf die HRV und schlussfolgerte, dass der Faktor Alter einen größeren Einfluss auf die HRV nimmt und im Vergleich dazu das Geschlecht eine untergeordnete Rolle spielt [Zhang 2007]. Besonders die allgemeinen HRV-Indices, welche die Gesamtvariabilität widerspiegeln (bspw. TP, SDNN), nahmen bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ab. Allerdings konnte eine erhöhte sympathische Aktivität in Form einer höheren LF in der Spektralanalyse bei den männlichen Probanden festgestellt werden. Die signifikant größere LF, aber auch höhere Werte für den Quotienten LF/HF bei Männern im Vergleich zu Frauen, wurden ebenso bei zahlreichen weiteren Studien gemessen [Huikuri et al. 1990; Sinnreich et al. 1998; Umetani et al. 1998; Kuo et al. 1999]. Während Zhang in allen Altersgruppen keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich der HRV-Parameter aus dem Zeitbereich feststellen konnte, waren bei Umetani und Koautoren jene Parameter durchgehend bei den Männern höher als bei Frauen.

In Hinblick auf den Parameter HF, welcher die parasympathische Komponente des autonomen Nervensystems darstellt, lassen die meisten Studien vermuten, dass prämenopausale Frauen einen höheren vagalen Tonus haben. Die bei weiblichen Probanden höheren Werte für die HF werden allerdings nach der Menopause kleiner und ab einem Alter von 60 Jahren gleicht der HF-Anteil dem der Männer [Kuo et al. 1999]. Vermutlich lässt sich dieses Phänomen durch den Wegfall des Einflusses der weiblichen Geschlechtshormone, vornehmlich des Östrogens, erklären. Anscheinend beeinflussen die ovariellen Steroidhormone Östrogen und Progesteron die

sympathiko-vagale Balance. Diese These wird durch Messungen untermauert, die unterschiedlich hohe Werte für LF, HF und LF/HF während des Menstruationszyklus ergaben. In der ersten Zyklushälfte, in der ein hoher Östrogenspiegel vorherrscht, wurden höhere HF-Werte gemessen als in der zweiten Hälfte, welche durch eine kleine östrogene Komponente und hohe Progesteronspiegel charakterisiert ist [Sato et al. 1995; Bai et al. 2009]. Das Geschlechtshormon Östrogen scheint das sympathiko-vagale Gleichgewicht zugunsten des Parasympathikus zu verschieben. Nicht zuletzt aufgrund dieser Modulationen werden dem Östrogen kardioprotektive Eigenschaften zugeschrieben [Geibel-Zehender et al. 2012]. Nach der Menopause, in der die Östrogenproduktion in den Ovarien weitgehend eingestellt wird, nimmt die vagale Funktion bei den Frauen ab [Kuo et al. 1999; Capaldo et al. 2013].

## 1.6 Ziel der Studie

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität stellt mit ihren breiten Anwendungsgebieten vor allem in der Klinik (siehe Kapitel 1.1.5) ein in vielerlei Hinsicht vorteilhaftes diagnostisches Instrument dar. Hervorzuheben wäre an dieser Stelle die rückwirkungsarme und nichtinvasive Methodik sowie die relativ unkomplizierte Datenerfassung. Allerdings ist es bei der Interpretation der HRV-Daten unabdingbar, zahlreiche Confounder, welche auf die HRV modulierend einwirken, zu berücksichtigen [Böckelmann & Sammito 2013; Sammito et al. 2014]. Auf der einen Seite ist die Studienlage bezüglich HRV in ihrer Quantität sehr gut, doch können Studien erst miteinander verglichen werden, wenn Einflussfaktoren einbezogen wurden und eine einheitliche Methodik angewandt wurde. Hinsichtlich Letzterem besteht beispielsweise ein Unterschied darin, ob Kurzzeit- oder Langzeitmessungen vorgenommen wurden.

Im klinischen Alltag ist das schnelle und einfache Errechnen des Body-Mass-Index ein häufig angewandtes Verfahren bei der Statuserhebung. Anhand des in den vorherigen Kapiteln geschilderten Literaturstandes wird deutlich, dass die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen HRV und BMI sehr inhomogen ist. Hierbei ist nicht eindeutig geklärt, auf welchen Teil des vegetativen Nervensystems sich Übergewicht vorwiegend auswirkt. Darüber hinaus fand das jeweilige Geschlecht in derartigen Studien häufig keine Berücksichtigung. Zahlreiche Studien deuten darauf,



dass die HRV-Parameter für beide Geschlechter separat interpretiert werden müssen (siehe Kapitel 1.4).

Die vorliegende Arbeit möchte vor allem in Hinblick auf den Nutzen in der praktischen Anwendung im klinischen bzw. betriebsärztlichen Setting beleuchten, in wie weit die Größen der HRV-Analyse und der BMI miteinander in einem Zusammenhang stehen. Darüber hinaus soll Ziel dieser Studie sein zu prüfen, welche HRV-Indices bei der Interpretation der Ergebnisse jeweils für Frauen und Männer besonders geeignet sind. Methodisch soll untersucht werden, welche Vor- oder Nachteile Kurzzeit- vs. Langzeitanalysen der HRV haben können. Dadurch, dass HRV-Parameter und BMI vergleichsweise simpel zu erheben sind, könnten eventuelle Zusammenhänge einen sinnvollen und praktikablen Beitrag bei der Risikoabschätzung beispielsweise kardiovaskulärer Erkrankungen leisten.

## 2 Arbeitshypothesen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt und geprüft:

1. Es gibt einen statistisch sicheren Zusammenhang zwischen dem BMI und der HRV.
2. Mit steigendem BMI verschiebt sich das sympathiko-vagale Gleichgewicht zugunsten des Sympathikus.
3. Es sind geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der HRV-Parameter vorhanden.
4. Es gibt einen statistisch sicheren Zusammenhang zwischen HRV und klinischen Laborparametern, die mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind.
5. Zur individuellen HRV-Analyse sind Langzeitanalysen besser geeignet als kurzzeitige Messungen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Untersuchungsdesign

Die vorliegende Arbeit stellt eine Querschnittstudie dar. Die Stichprobe setzt sich aus Probanden verschiedener Studien mit gleichem Studiendesign und Untersuchungsteam zusammen, welche insgesamt über den Zeitraum von 2001 bis 2010 am Institut für Arbeitsmedizin der Otto-von-Guericke-Universität durchgeführt wurden:

- a) „Pilotprojekt zur Entwicklung eines Früherkennungssystems und einer Frühprävention von Gesundheitsgefährdungen bei psychischen Belastungen“ (2001, Projektleiter: E. Pfister)
- b) „Ermittlung eines Herz-Kreislauf-Risikoprofils bei freiwilligen Personen der Stadtverwaltung Magdeburg“ (2006, Projektleiter: E. Pfister)
- c) „Gesundheitsmanagement in der Landespolizei Sachsen-Anhalt“ (2008, Projektleiter: E. Pfister, I. Böckelmann).

Aus diesen Studien wurden, bezogen auf die Fragestellung, relevante Daten ausgewählt, in einer neuen Datenbank aufgearbeitet und analysiert. Die Teilnahme an allen Studien war freiwillig. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg lag vor.

### 3.2 Probanden

Das Probandenspektrum bestand aus 208 klinisch gesunden Probanden im Alter von 35 bis 66 Jahren (Durchschnittsalter  $50,1 \pm 6,5$  Jahre). Diese 72 Frauen und 136 Männer waren entweder als Polizisten der Landespolizei Sachsen-Anhalt tätig, waren Verwaltungsangestellte der Stadtverwaltung Magdeburg oder übten eine leitende Tätigkeit an der Otto-von-Guericke-Universität im Verwaltungssektor bzw. im akademischen Bereich aus.

Das Probandengut wurde geschlechterspezifisch in drei BMI-Gruppen eingeteilt: Gruppe I = BMI < 25, Gruppe II = BMI von 25 bis 30, Gruppe III = BMI > 30.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Kriterien, die einen Ausschluss an der Studienteilnahme bewirkten, waren:

- aktuelle Angina pectoris Symptomatik
- Atemnot
- Vorhofflimmern
- Einnahme von  $\beta$ -Blockern oder Herzglykosiden
- regelmäßiger Alkoholabusus oder sonstiger Drogenkonsum.

### 3.4 Untersuchungsgang

Die betrachteten Untersuchungen gliederten sich in drei Segmente. Zunächst erfolgte eine arbeitsmedizinische Statuserhebung, welche neben der Anamnese die körperliche Untersuchung, die Bestimmung ausgewählter klinischer Laborparameter aus venösem Blut sowie die Aufzeichnung eines orientierenden Ruhe-EKGs einschloss. Im Anschluss durchliefen die Patienten eine dreiphasige psychometrische Testreihe im Labor, in der elektrokardiografische Ableitungen aufgezeichnet wurden. Zunächst erfolgte eine fünf-minütige Ruhephase. Es schloss sich eine Testphase an, bei der die Probanden eine Testbatterie mit verschiedenen Provokationstests zur Auslenkung der HRV-Parameter absolvierten. Beendet wurde die Testreihe mit einer fünfminütigen Erholungsphase. Das dritte Segment des Untersuchungsgangs bestand aus der Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs.

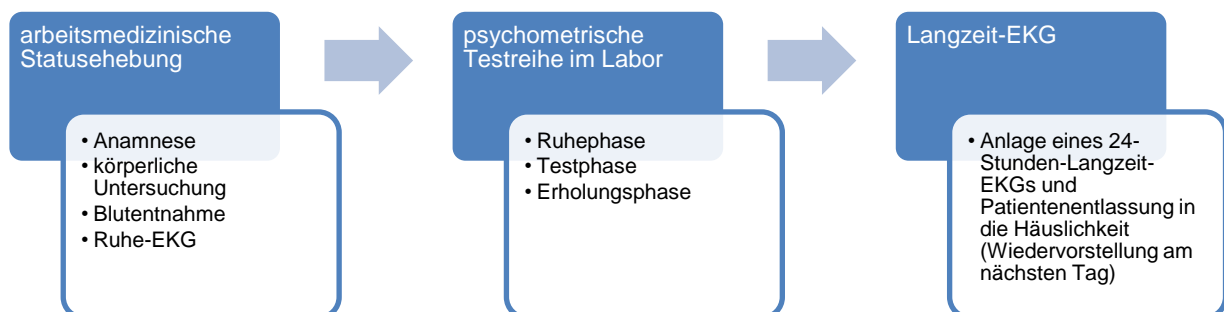


Abb. 5: Schematische Darstellung des Untersuchungsgangs

Die Probanden erschienen zum Termin ausgeruht im Institut. Die Untersuchungen fanden stets unter gleichen Bedingungen statt, d. h. identisches Studiendesign und in

Rücksichtnahme auf die Biorhythmik verschiedener Parameter immer zur gleichen Tageszeit (vormittags). Abbildung 5 illustriert in Form einer Verlaufsachse schematisch den Untersuchungsgang.

### 3.4.1 Arbeitsmedizinischer Status

Der arbeitsmedizinische Status wurde in der Ambulanz des Instituts erfasst.

#### 3.4.1.1 Anamneseerhebung

Eingangs wurden die soziodemografischen Daten der Probanden erfasst. Neben der Familien- und Berufsanamnese standen bei der Eigenanamnese Angaben bezüglich relevanter Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt oder Apoplex im Fokus. Nicht zuletzt zum Erkennen von etwaigen Ausschlusskriterien zur Studie wurden die Probanden im Rahmen der jetzigen Anamnese insbesondere nach aktuell bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen befragt. Wie bereits unter 3.2.2 aufgeführt, wurden z. B. nach dem Beschwerdebild der Angina pectoris gefragt sowie die Medikamentenanamnese und der Konsum von Genussmitteln dokumentiert.

#### 3.4.1.2 Körperliche Statusuntersuchung

Nach der fachärztlich durchgeführten körperlichen Statusuntersuchung wurden die Probanden in ihrer Körperhöhe vermessen sowie das Körpergewicht ermittelt, um anschließend den individuellen Body-Mass-Index zu berechnen (siehe Kapitel 1.2.1).

#### 3.4.1.3 Klinische Laborparameter

Es wurden folgende Blutparameter erhoben:

- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Cholesterin

- Blutglucose
- GOT = ASAT (Aspartat-Aminotransferase)
- GPT = ALAT (Alanin-Aminotransferase)
- GGT = (γ-Glutamyl-Transferase)
- Creatinin
- Harnsäure

Zur orientierenden Einschätzung des individuellen Arteriosklerose-Risikos wurde aus den Fettstoffwechselfparametern LDL und HDL zusätzlich der entsprechende Quotient  $\frac{LDL}{HDL}$  gebildet.

#### 3.4.1.4 Ruhe-Elektrokardiogramm

Zur Ableitung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms in Ruhe wurde das Gerät der Fa. Hellige genutzt. Neben Basisbestimmungen wie Grundrhythmus und Herzfrequenzverhalten konnten gegebenenfalls kardiale Auffälligkeiten wie Extrasystolen ventrikulärer bzw. supraventrikulärer Genese, Arrhythmien bzw. höhergradige Herzrhythmusstörungen detektiert werden. Wie bereits unter 3.2.2 erwähnt, konnten Probanden mit Vorhofflimmern nicht in die Studie eingeschlossen werden, da für die HRV-Analyse ein Sinusrhythmus vorliegen sollte.

#### 3.4.2 Psychometrische Untersuchung

Nach Erhebung des arbeitsmedizinischen Status erfolgte die dreigliedrige psychometrische Untersuchung. Jede Untersuchung begann mit einer fünf-minütigen Ruhephase im Sitzen. Es folgte der Determinationstest. Ziel war es, Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems auf psychometrische Belastungen hervorzurufen. Um eine möglichst standardisierte und objektive Basis bezüglich des Belastungstests zu gewährleisten, wurde das computergestützte Wiener Testsystem der Firma Schuhfried verwendet [www.schuhfried.at]. Zur Beurteilung der reaktiven Belastbarkeit und der Reaktionsfähigkeit ist der Determinationstest sehr gut geeignet. Der Proband soll hierbei kontinuierlich möglichst schnell und adäquat auf rasch wechselnde optische und akustische Reize reagieren. Mehrere Teilleistungen sind bei der Reaktionsbildung gefordert: Unterscheidung verschiedener Farben und

Töne, begriffliches Fixieren relevanter Merkmale von Reizkonfiguration und Bedienungselementen bzw. Zuordnungsregeln sowie die geforderte oder nach den Zuordnungsregeln erlernte Reaktion. Zur Auswertung werden der Median der Reaktionszeit, die Anzahl der richtigen, falschen und ausgelassenen Reaktionen sowie die Anzahl der Reize herangezogen. Insgesamt dauerte der Test ungefähr 15 Minuten.

Eine sich anschließende Erholungsphase von fünf Minuten stellte den Abschluss der psychophysiologischen Laboruntersuchung dar. Abbildung 6 skizziert den zeitlichen Ablauf des Testverfahrens.

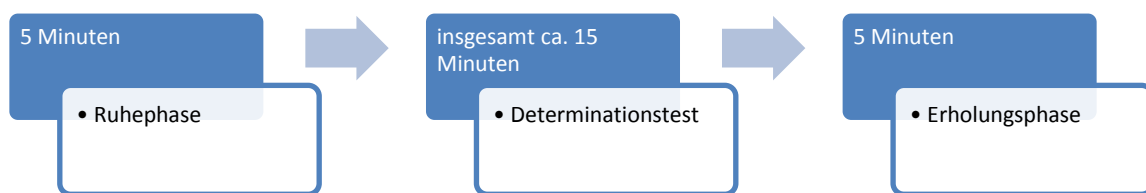


Abb. 6: Zeitlicher Ablauf der psychometrischen Untersuchung

Während der Testung wurden bei den Probanden kontinuierlich kardiophysiologische Beanspruchungsparameter gemessen und aufgezeichnet. Hierzu wurde der Biocom Heart Scanner 1500 der US-amerikanischen Fa. Biocom Technologies (<http://www.biocomtech.com>) benutzt. Mit einer Genauigkeit von 1 ms wurden die NN-Intervalle der Herzaktionen online abgespeichert. Es erfolgte eine Analyse der HRV sowohl im Zeit-, Frequenz- als auch Phasenbereich. Darüber hinaus lieferte das Gerät genaue Informationen über die individuelle Tonuslage des vegetativen Nervensystems bzw. über die sympathiko-vagale Balance. Es ist zu beachten, dass die Leistungsergebnisse des Testverfahrens per se für die Fragestellung dieser Arbeit nicht relevant waren. Es standen ausschließlich die Herz-Kreislauf-Reaktionen auf die gegebene Belastung in Form des psychometrischen Provokationstests im Fokus.

### 3.4.3 Langzeit-Elektrokardiogramm

Nach Absolvieren der Testserie und vor dem Antritt des Heimweges wurde den Probanden für 24 Stunden ein Langzeit-EKG-Gerät (MT-101 Holter Gerät der Fa. Schiller) angelegt. Am nächsten Tag wurden die gewonnenen Daten konventionell

analysiert. Aus dem Aufzeichnungszeitraum wurde zunächst die Grundfrequenz ermittelt. Eventuelle Artefakte sowie ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen wurden detektiert und eine umfangreiche HRV-Analyse durchgeführt.

Für die analytische Auswertung der Daten aus der 24-Stunden-Langzeitaufnahme wurde die Tagphase getrennt von der Nachtphase betrachtet. Letztere eignet sich für die Analyse von besonders störanfälligen HRV-Parametern sehr gut, da in der Nacht mögliche Determinanten und Störfaktoren, welche die HRV beeinflussen könnten, in geringerem Maß vorliegen. Daher wurden bei der Auswertung der HRV-Parameter aus dem Frequenzbereich ausschließlich Daten aus der Nachtphase einbezogen.

### 3.5 Biostatistik

Die Rohdaten sowohl aus dem Bereich des arbeitsmedizinischen Status als auch die gewonnenen Daten aus der psychophysiologischen Untersuchung im Labor und des Langzeit-EKGs wurden zunächst mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 97 zusammengefasst und aufgearbeitet. Zur analytischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 21.0 verwendet. Insofern eine Normalverteilung der Variablen vorlag, wurden entsprechende parametrische Testverfahren angewendet. Waren die Daten nicht intervallskaliert bzw. nicht normalverteilt, wurden als nichtparametrischer Test neben dem Chi-Quadrat-Test der Wilcoxon-Test verwendet. Darüber hinaus wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen relevanten Variablen und den einzelnen BMI-Gruppen zu beleuchten.

Für die korrekte Interpretation einer HRV-Analyse ist die Beachtung der vielfältigen internen und externen Einflussgrößen unerlässlich. Um Abhängigkeitsstrukturen aufzudecken und insbesondere einen potentiellen Zusammenhang mit dem BMI zu beleuchten, führten wir eine explorative Faktorenanalyse durch. Diese ist in der Lage, verschiedene Variablen mit ähnlichen Informationen zu einem Faktor zusammenzufassen. Die Faktorenanalyse ermöglicht es also, von einzelnen, manifesten Indikatorvariablen auf übergeordnete, latente Variablen schließen zu können. Diese übergeordneten Variablen besitzen bei der Interpretation einen größeren Aussagewert.



Die Signifikanzdarstellung erfolgte in der vorliegenden Arbeit nach dem Schema:

- $p < 0,05$  (\*)  $\triangleq$  signifikant
- $p < 0,01$  (\*\*)  $\triangleq$  sehr signifikant
- $p < 0,001$  (\*\*\*)  $\triangleq$  höchst signifikant.

Die Korrelationseinschätzung erfolgte nach dem Schema:

- $r < 0$   $\triangleq$  negative Korrelation
- $r < 0,2$   $\triangleq$  sehr geringe Korrelation
- $r < 0,5$   $\triangleq$  geringe Korrelation
- $r < 0,7$   $\triangleq$  mittlere Korrelation
- $r < 0,9$   $\triangleq$  hohe Korrelation
- $r \geq 0,9$   $\triangleq$  sehr hohe Korrelation

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse des arbeitsmedizinischen Status

#### 4.1.1 Ergebnisse der Anamneseerhebung

Die Analyse der gewonnenen Informationen bezüglich der individuellen Eigenanamnese, des aktuellen Gesundheitszustandes sowie der eingenommenen Medikamente führte aufgrund positiv detektierter Ausschlusskriterien zum Ausschluss von 20 Personen aus dem ursprünglichen Probandenkollektiv von 228 Männern und Frauen. Die dieser Studie zugrunde gelegten Daten entstammen also insgesamt von 208 klinisch gesunden Patienten.

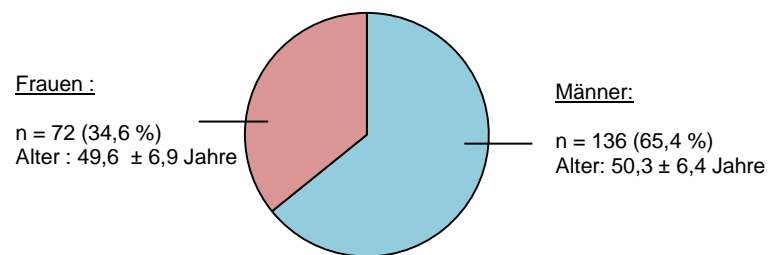


Abb. 7: Geschlechterspezifische Probandenverteilung

Hierunter waren 72 Frauen (34,6%) und 136 Männer (65,4%). Die weiblichen Teilnehmer waren im Durchschnitt 49,6 Jahre alt ( $\pm 6,9$  Jahre). Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 50,3 Jahren ( $\pm 6,4$  Jahre). Abbildung 7 veranschaulicht die geschlechterspezifische Probandenverteilung.

#### 4.1.2 Ergebnisse der körperlichen Statusuntersuchung

Aus der körperlichen Untersuchung waren für diese Studie zur Ermittlung des BMI das individuelle Körpergewicht und die Körpergröße von Interesse. Mithilfe der oben genannten Formel wurde der entsprechende BMI errechnet. Anschließend wurden das weibliche und das männliche Probandenkollektiv jeweils in drei verschiedene BMI-Gruppen eingeteilt.

Die Hälfte der weiblichen Probanden wies mit einem BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> Normalgewichtigkeit auf. Alle Frauen waren durchschnittlich ähnlichen Alters ( $p_{ANOVA}=0,280$ ). Abbildung 8 zeigt die BMI-Gruppenverteilung inklusive der jeweiligen durchschnittlichen Altersangaben.

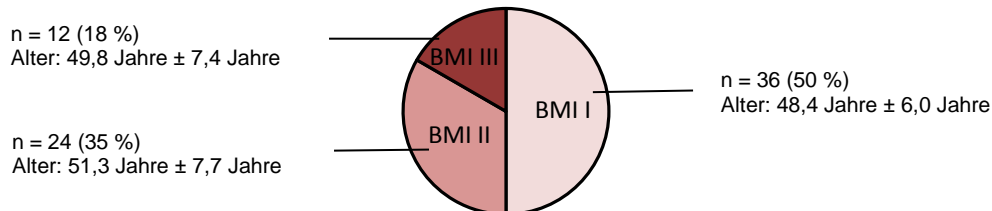


Abb. 8: BMI-Gruppenverteilung Frauen

Unter den 136 Männern, die an der Studie teilnahmen, waren 78 (57%) der zweiten BMI Klasse zuzuordnen. Ihr BMI-Wert lag zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>, womit sie nach der WHO-Gewichtsklassifikation als präadipös einzustufen waren. Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung der BMI-Gruppen der männlichen Probanden inklusive der durchschnittlichen Altersangaben.

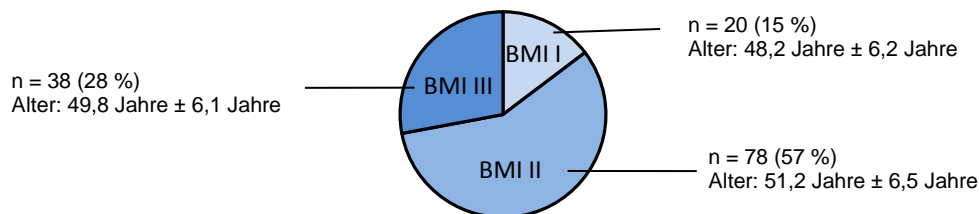


Abb. 9: BMI-Gruppenverteilung Männer

Auch hier war das Alter der drei BMI-Gruppen vergleichbar ( $p_{ANOVA} = 0,11$ ).

#### 4.1.3 Ergebnisse der klinischen Laborparameter

Es wurden für die in dieser Arbeit relevanten Laborparameter Mittelwertvergleiche zwischen den drei BMI-Gruppen durchgeführt. Mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) als globaler Test wurde untersucht, ob, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter, ein signifikanter Unterschied innerhalb der BMI-Gruppen

zu verzeichnen war. Zur Erkennung, zwischen welchen Gruppen der detektierte Unterschied bestand, wurde als Post-Hoc-Test der Dunnett-Test angewendet. Später dienten einzelne Laborparameter als Variablen der durchgeführten mehrdimensionalen Faktorenanalyse (siehe Kapitel 4.4).

#### 4.1.3.1 Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter der Frauen

Bei den Frauen gab es zwischen den BMI-Gruppen I und III hochsignifikante Unterschiede bezüglich der GGT- und Triglyzeridwerte im Blut ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,004$ ). Die Mittelwerte beider Serumparameter stiegen mit höherem BMI an. Den Parameter Harnsäure betreffend gab es signifikante Unterschiede zwischen der BMI-Gruppe I und II. In BMI-Gruppe II war der Harnsäurewert im Durchschnitt am höchsten.

Tab. 4: Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter in den BMI-Gruppen der Frauen

kl. Parameter	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
Glucose [mmol/l]	5,82 ± 0,83	6,012 ± 0,79	6,15 ± 0,99	5,94 ± 0,84	0,442	
GOT [U/l]	10,06 ± 2,35	9,77 ± 1,72	10,11 ± 2,14	10,30 ± 2,73	0,324	
GPT [U/l]	8,46 ± 4,01	9,12 ± 3,33	11,48 ± 4,15	9,20 ± 3,91	0,069	
GGT [U/l]	7,53 ± 4,87	8,64 ± 3,80	12,46 ± 6,13	8,77 ± 5,03	0,012*	0,006 ** (III - I)
Harnsäure [μmol/l]	242,40 ± 53,29	281,33 ± 59,87	274,83 ± 39,42	261,58 ± 56,10	0,021*	0,017 * (II - I)
Creatinin [μmol/l]	63,34 ± 8,72	65,91 ± 13,62	64,98 ± 13,23	64,50 ± 11,92	0,691	
Cholesterin [mmol/l]	4,97 ± 0,89	5,31 ± 1,42	4,79 ± 1,04	5,05 ± 1,12	0,34	
Triglyceride [mmol/l]	1,52 ± 0,53	1,42 ± 0,49	2,08 ± 0,54	1,58 ± 0,56	0,002**	0,004 ** (III - I)
HDL [mmol/l]	0,93 ± 0,27	1,00 ± 0,36	0,87 ± 0,17	0,94 ± 0,29	0,424	
LDL [mmol/l]	3,36 ± 0,78	3,65 ± 1,37	2,97 ± 1,07	3,39 ± 1,07	0,201	
LDL/HDL	3,91 ± 1,49	4,19 ± 2,27	3,54 ± 1,31	3,94 ± 1,76	0,582	

Tabelle 4 zeigt die einzelnen Mittelwerte der Laborparameter mit Standardabweichungen in verschiedenen BMI-Gruppen sowie die jeweiligen Signifikanzniveaus.

#### 4.1.3.2 Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter der Männer

Bei den männlichen Probanden ergaben sich Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen I und III. Beispielsweise waren diese hochsignifikant bei der HDL-Fraktion

oder dem Blutglukosewert ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,002$ ). Die gemessenen Werte der HDL-Fraktion nahmen mit steigendem BMI ab.

Tab. 5: Mittelwertvergleiche klinischer Laborparameter in den BMI-Gruppen der Männer

kl. Parameter	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
Glucose [mmol/l]	5,85 ± 0,76	6,28 ± 0,95	6,89 ± 1,50	6,38 ± 1,15	0,002	0,002 ** (III - I)
GOT [U/l]	11,23 ± 2,24	11,78 ± 3,97	12,79 ± 3,67	11,98 ± 3,70	0,238	
GPT [U/l]	12,85 ± 4,91	15,28 ± 8,30	18,28 ± 8,40	15,76 ± 8,08	0,036	0,025 * (III - I)
GGT [U/l]	20,03 ± 20,93	24,14 ± 40,92	22,04 ± 13,80	22,95 ± 32,73	0,866	
Harnsäure [μmol/l]	325,25 ± 61,65	364,68 ± 63,24	373,40 ± 94,39	361,32 ± 74,15	0,051	0,032 * (III - I)
Creatinin [μmol/l]	76,07 ± 13,39	78,92 ± 12,75	80,83 ± 11,79	79,03 ± 12,58	0,391	
Cholesterin [mmol/l]	5,37 ± 1,36	5,26 ± 1,00	5,34 ± 1,21	5,30 ± 1,11	0,897	
Triglyceride [mmol/l]	1,96 ± 0,89	2,04 ± 0,92	2,57 ± 1,20	2,18 ± 1,03	0,018	0,047 * (III - I)
HDL [mmol/l]	0,80 ± 0,20	0,72 ± 0,22	0,60 ± 0,20	0,70 ± 0,22	0,002	0,002 ** (III - I)
LDL [mmol/l]	3,66 ± 1,23	3,58 ± 0,84	3,50 ± 1,17	3,57 ± 1,00	0,838	
LDL/HDL	4,79 ± 1,61	5,43 ± 2,31	6,61 ± 3,72	5,67 ± 2,76	0,028	

Weitere Ergebnisse klinischer Laborparameter zeigt Tabelle 5.

#### 4.1.4 Ergebnisse Ruhe-Elektrokardiogramm

Die EKG-Befunde wiesen bei keinem Probanden auf tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen hin. Auch Arrhythmien wie z. B. Vorhofflimmern oder AV-Blöcke, die ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie geführt hätten, wurden nicht registriert. Die vollständige EKG-Befundung schloss jeweils eine individuelle, orientierende Lagetypisierung ein.

#### 4.2 HRV-Messungen bei psychophysiologischen Laboruntersuchungen

Analog zur Vorgehensweise bei den Mittelwertvergleichen bezüglich der Laborparameter wurden auch die für diese Studie ausgewählten HRV-Parameter mit den verschiedenen BMI-Gruppen verglichen und mithilfe von Global- und Post-Hoc-Testverfahren die Signifikanzniveaus ermittelt. Bei dieser Analyse der kardiophysiologischen Beanspruchung wurden HRV-Indices aus dem Zeit- und Frequenzbereich herangezogen. Darüber hinaus konnte durch die separate

Betrachtung der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer ein geschlechterspezifischer Vergleich erfolgen.

#### 4.2.1 HRV-Analyse in der Ruhephase

Die initiale Ruhephase, mit der jede Testreihe eingeleitet wurde, diente einerseits dazu, einheitliche und vergleichbare Eingangsbedingungen für die darauffolgenden Belastungen zu gewährleisten. Andererseits lieferte die HRV-Analyse bereits in dieser Phase signifikante Unterschiede.

Bei den weiblichen Teilnehmern ließen sich zwischen den BMI-Gruppen I und II Unterschiede für folgende HRV-Parameter des Zeitbereichs registrieren: SDNN ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,037$ ) und NN50 ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,033$ ). Während SDNN die Höhe der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz beschreibt und somit den individuell vorherrschenden Tonus des Vegetativums widerspiegelt, steht der Parameter NN50 für die Fähigkeit zur kurzfristigen, spontanen Änderung der Herzfrequenz. Beide Parameter waren in der ersten BMI-Gruppe größer als in der zweiten. Tabelle 6 zeigt BMI-gruppenspezifisch die errechneten Mittelwerte der HRV-Parameter sowohl aus dem Zeit- als auch aus dem Frequenzbereich der weiblichen Probanden mit den jeweiligen Signifikanzniveaus.

Tab. 6: HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in Ruhe

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	$p_{\text{ANOVA}}$	$p_{\text{DUNNETT}}$
HRV-Parameter						
NN [ms]	831,87 ± 118,85	846,65 ± 93,46	802,28 ± 68,87	831,86 ± 103,68	0,487	
AvHR [Hz]	73,44 ± 9,83	71,72 ± 8,04	75,28 ± 6,18	73,18 ± 8,72	0,502	
SDNN [ms]	38,77 ± 14,66	30,54 ± 11,03	39,65 ± 11,33	36,17 ± 13,47	0,04 *	0,037* (II - I)
SDSD [ms]	28,66 ± 16,00	19,93 ± 8,04	27,17 ± 18,42	25,50 ± 14,69	0,07	
RMSSD [ms]	28,59 ± 15,98	19,90 ± 8,03	27,15 ± 18,40	25,45 ± 14,67	0,071	
NN50	28,86 ± 36,32	10,00 ± 13,57	16,92 ± 27,85	20,58 ± 30,08	0,05 *	0,033* (II - I)
TP [ms <sup>2</sup> ]	1513,44 ± 1127,50	997,83 ± 724,98	1592,79 ± 991,46	1354,79 ± 1007,30	0,1	
LF [ms <sup>2</sup> ]	367,93 ± 269,64	281,23 ± 233,81	418,89 ± 278,63	347,53 ± 261,03	0,267	
HF [ms <sup>2</sup> ]	368,13 ± 365,79	189,43 ± 143,17	260,53 ± 300,68	290,63 ± 305,39	0,078	
LF/HF	1,50 ± 0,96	1,63 ± 0,87	2,18 ± 1,75	1,66 ± 1,11	0,177	

Die HRV-Analyse der Männer in der Ruhephase ergab im Gegensatz zu den Ergebnissen der weiblichen Probanden lediglich beim globalen Testverfahren signifikante Unterschiede innerhalb der BMI-Gruppen. Hochsignifikant waren die Unterschiede für NN ( $p_{ANOVA} = 0,008$ ). Signifikante Werte wies die mittlere Herzfrequenz (AvHR,  $p_{ANOVA} = 0,022$ ) auf. Tabelle 7 fasst die die HRV-Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich in den BMI-Gruppen der männlichen Probanden während der Ruhephase zusammen.

Tab. 7: HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in Ruhe

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	$p_{ANOVA}$	$p_{DUNNETT}$
HRV-Parameter						
NN [ms]	817,79 ± 99,98	844,59 ± 117,83	774,57 ± 103,30	821,43 ± 114,82	0,008 **	
AvHR [Hz]	74,45 ± 9,38	72,79 ± 11,09	78,92 ± 11,41	74,72 ± 11,19	0,022 *	
SDNN [ms]	43,11 ± 17,17	43,26 ± 20,31	36,41 ± 14,97	41,36 ± 18,66	0,167	
SDSD [ms]	23,35 ± 11,42	26,78 ± 17,90	19,90 ± 11,94	24,40 ± 15,81	0,087	
RMSSD [ms]	23,33 ± 11,42	26,71 ± 17,78	19,88 ± 11,92	24,34 ± 15,72	0,089	
NN50	18,30 ± 30,64	22,76 ± 32,91	12,51 ± 21,44	19,29 ± 29,98	0,23	
TP [ms <sup>2</sup> ]	2091 ± 1495,25	2133,04 ± 2040,87	1503,83 ± 110,87	1954,41 ± 1844,21	0,219	
LF [ms <sup>2</sup> ]	633,68 ± 481,10	666,52 ± 667,79	426,93 ± 512,87	596,00 ± 608,88	0,137	
HF [ms <sup>2</sup> ]	314,92 ± 435,12	356,96 ± 575,33	178,48 ± 231,52	301,81 ± 487,28	0,185	
LF/HF	2,79 ± 1,73	3,34 ± 4,99	3,41 ± 2,47	3,28 ± 4,05	0,841	

Bei beiden Geschlechtern gab es in der Ruhephase innerhalb der BMI-Gruppen keine Unterschiede bezüglich der HRV-Parameter des Phasenbereichs.

#### 4.2.2 HRV-Analyse Determinationstest

Die HRV-Parameter der Frauen haben sich während des Determinationstests zwischen den drei BMI-Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Tabelle 8 zeigt die HRV-Indices in den BMI Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich.

Tab. 8: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Belastungsphase

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	p <sub>ANOVA</sub>	p <sub>DUNNETT</sub>
HRV-Parameter						
NN [ms]	741,49 ± 97,44	765,04 ± 87,55	705,53 ± 70,39	743,06 ± 91,21	0,186	
MNN [ms]	743,43 ± 102,13	766,41 ± 88,31	705,82 ± 71,25	744,53 ± 94,11	0,196	
AvHR [ms]	82,27 ± 10,89	79,38 ± 8,88	85,81 ± 8,44	81,93 ± 9,98	0,189	
SDNN [ms]	42,92 ± 20,11	33,75 ± 9,46	38,99 ± 15,80	39,23 ± 16,87	0,128	
SDSD [ms]	25,37 ± 18,45	16,77 ± 6,64	21,24 ± 19,45	21,84 ± 16,03	0,134	
RMSSD [ms]	25,35 ± 18,43	16,77 ± 6,64	21,27 ± 19,45	21,83 ± 16,02	0,135	
NN50	40,31 ± 69,45	12,57 ± 17,69	30,25 ± 74,82	29,47 ± 59,36	0,222	
TP [ms <sup>2</sup> ]	2334,44 ± 3361,40	1185,64 ± 765,83	1572,17 ± 1481,07	1826,30 ± 2525,67	0,224	
LF [ms <sup>2</sup> ]	428,58 ± 491,93	259,69 ± 199,26	255,08 ± 258,49	343,35 ± 387,20	0,185	
HF [ms <sup>2</sup> ]	299,45 ± 488,69	94,60 ± 81,03	147,63 ± 249,58	206,11 ± 372,64	0,102	
LF/HF	2,80 ± 2,04	3,47 ± 2,20	3,20 ± 2,01	3,09 ± 2,08	0,486	

Im ANOVA-Testverfahren wurden bei den männlichen Studienteilnehmern hochsignifikante Unterschiede für den Parameter NNm ( $p_{ANOVA} = 0,009$ ) festgestellt. Unterschiede wurden auch für AvHR ( $p_{ANOVA} = 0,029$ ), SDSD ( $p_{ANOVA} = 0,036$ ) und RMSSD ( $p_{ANOVA} = 0,036$ ) gefunden (Tab. 9). RMSSD ist insbesondere ein Indikator für die Kurzzeitvariabilität, für welche der Parasympathikus verantwortlich ist.



Tab 9: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Belastungsphase

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	P ANOVA	P DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	721,82 ± 107,87	760,42 ± 113,68	696,79 ± 77,63	737,42 ± 107,21	0,009 **	
MNN [ms]	720,30 ± 108,31	760,09 ± 116,73	689,48 ± 85,10	34,95 ± 111,60	0,005 **	
AvHR [Hz]	84,80 ± 12,28	80,78 ± 13,19	87,14 ± 9,58	83,11 ± 12,41	0,029*	
SDNN [ms]	36,47 ± 11,18	41,61 ± 17,40	39,25 ± 32,14	40,23 ± 21,80	0,625	
SDSD [ms]	17,07 ± 6,67	23,60 ± 18,48	16,41 ± 9,71	20,69 ± 15,53	0,036	
RMSSD [ms]	17,06 ± 6,66	23,59 ± 18,46	16,39 ± 9,70	20,68 ± 15,52	0,036 *	
NN50	15,89 ± 18,84	44,22 ± 91,67	18,05 ± 37,24	32,98 ± 73,93	0,115	
TP [ms <sup>2</sup> ]	1389,58 ± 872,76	1887,47 ± 1794,24	2291,84 ± 5816,87	1928,53 ± 3347,34	0,628	
LF [ms <sup>2</sup> ]	366,02 ± 294,67	475,43 ± 491,14	328,72 ± 391,25	419,40 ± 444,27	0,218	
HF [ms <sup>2</sup> ]	115,92 ± 92,82	247,10 ± 567,34	117,25 ± 185,43	192,64 ± 448,31	0,254	
LF/HF	3,90 ± 2,55	4,57 ± 4,25	5,45 ± 5,73	4,72 ± 4,52	0,434	

Die Auswertung der relevanten kardiophysiologischen Beanspruchungsparameter ergab im Post-Hoc-Test bei beiden Geschlechtern weder im Zeit- noch im Frequenzbereich signifikante Unterschiede zwischen einzelnen BMI-Gruppen.

#### 4.2.3 HRV-Analyse in der Erholungsphase

Bei den BMI-Gruppen der Studienteilnehmerinnen unterschieden sich die HRV-Indices in der Erholungsphase nicht signifikant voneinander. Tabelle 10 fasst diese HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich zusammen.

Tab. 10: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Erholungsphase

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	830,52 ± 115,72	836,92 ± 88,92	784,63 ± 65,61	825,00 ± 100,84	0,311	
MNN [ms]	833,46 ± 116,75	841,25 ± 90,86	786,12 ± 65,89	828,17 ± 102,16	0,287	
AvHR [ms]	73,49 ± 9,50	72,49 ± 7,83	76,94 ± 6,31	73,73 ± 8,54	0,331	
SDNN [ms]	41,18 ± 15,36	40,62 ± 16,67	44,68 ± 18,56	41,57 ± 16,17	0,766	
SDSD [ms]	23,97 ± 11,95	25,38 ± 13,54	28,57 ± 22,74	25,21 ± 14,58	0,644	
RMSSD [ms]	23,94 ± 11,93	25,35 ± 13,52	18,54 ± 22,69	25,18 ± 14,55	0,643	
NN50	20,08 ± 28,21	13,83 ± 15,12	18,33 ± 31,79	17,71 ± 25,12	0,644	
TP [ms <sup>2</sup> ]	1757,00 ± 1363,12	1649,37 ± 1349,87	2315,27 ± 2316,55	1814,16 ± 1546,26	0,46	
LF [ms <sup>2</sup> ]	516,78 ± 445,91	589,98 ± 550,51	643,52 ± 605,67	562,30 ± 505,42	0,72	
HF [ms <sup>2</sup> ]	275,44 ± 299,52	228,75 ± 204,87	359,28 ± 624,06	273,85 ± 346,53	0,573	
LF/HF	2,95 ± 2,28	2,99 ± 1,86	2,96 ± 2,05	2,97 ± 2,08	0,997	

Wie aus der Tabelle 11 zu entnehmen ist, wurden im Globaltest Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen der Männer festgestellt. Es gab hochsignifikante Differenzen zwischen den BMI-Gruppen bei den Parametern NN ( $p_{\text{ANOVA}} = 0,003$ ) und AvHR ( $p_{\text{ANOVA}} = 0,005$ ). Des Weiteren konnte ein Unterschied zwischen den BMI-Gruppen bei dem HRV-Parameter LF aus dem Frequenzbereich festgestellt werden ( $p_{\text{ANOVA}} = 0,021$ ). LF ist ein Indikator für die sympathische Aktivität.

Tab 11: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Frequenzbereich in der Erholungsphase

	BMI I	BMI II	BMI III	gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	796,73 ± 107,01	824,07 ± 99,75	754,54 ± 91,57	800,47 ± 102,45	0,003 **	
MNN [ms]	799,37 ± 110,49	828,50 ± 104,24	756,94 ± 93,96	804,06 ± 106,30	0,003 **	
AvHR [Hz]	76,60 ± 10,20	73,98 ± 10,00	80,71 ± 10,21	76,26 ± 10,44	0,005 **	
SDNN [ms]	46,77 ± 18,51	48,07 ± 19,48	40,46 ± 14,36	45,73 ± 18,21	0,11	
SDSD [ms]	21,99 ± 10,50	25,19 ± 17,70	19,12 ± 10,06	23,01 ± 15,13	0,129	
RMSSD [ms]	21,97 ± 10,49	25,16 ± 17,67	19,09 ± 10,04	22,98 ± 15,10	0,129	
NN50	15,63 ± 22,64	20,36 ± 30,88	12,19 ± 23,45	17,37 ± 27,92	0,334	
TP [ms <sup>2</sup> ]	2198,48 ± 1400,86	2332,84 ± 1894,76	1661,32 ± 1456,70	2123,69 ± 1729,12	0,151	
LF [ms <sup>2</sup> ]	715,33 ± 553,76	919,59 ± 884,28	505,76 ± 525,46	773,08 ± 753,36	0,021 *	
HF [ms <sup>2</sup> ]	237,12 ± 262,27	286,35 ± 528,65	161,05 ± 212,90	243,82 ± 429,14	0,35	
LF/HF	5,17 ± 5,96	6,34 ± 7,59	5,00 ± 4,13	5,79 ± 6,55	0,542	

Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte der HRV-Indices in den BMI-Gruppen inklusive Signifikanzniveaus im ANOVA- und Dunnett-Test für die männlichen Studienteilnehmer.

#### 4.3 Ergebnisse Langzeit-Elektrokardiogramm

Nachdem die Probanden das Langzeit-EKG-Gerät für ca. 24 Stunden getragen und währenddessen ihren individuellen Alltag bewältigt hatten, wurde bei Wiedervorstellung die EKG-Aufzeichnung eingelesen und ausgewertet. Die HRV-Parameter wurden für die Tag- und Nachtphase gesondert analysiert und wiederum geschlechterspezifisch zwischen den einzelnen BMI-Gruppen verglichen. Für die Auswertung der Parameter aus dem Frequenzbereich wurden nur die aufgezeichneten Werte der Nachtphase verwendet, da hier Störfaktoren und externe Modulatoren der HRV am geringsten sind.

##### 4.3.1 HRV-Analyse Tag

Für die Auswertung der HRV-Parameter am Tag wurden Indices aus dem Zeit- und Phasenbereich herangezogen.

Tagsüber gab es bei den Frauen wiederum keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen sowohl bezogen auf die HRV Parameter im Zeitbereich als auch bei der quantitativen Befundung der HRV-Parameter im Phasenbereich mittels Lorenz-Plot. Tabelle 12 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

Tab. 12: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- und Phasenbereich im Langzeit-EKG-Monitoring tagsüber

	BMI I	BMI II	BMI III	BMI gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
HRV Parameter						
NN [ms]	741,31 ± 70,77	755,68 ± 103,30	717,82 ± 71,99	742,16 ± 82,57	0,467	
AvHR [Hz]	65,06 ± 6,60	64,77 ± 5,90	67,09 ± 7,30	65,30 ± 6,45	0,657	
SDNN [ms]	78,88 ± 26,36	76,73 ± 22,03	72,82 ± 14,86	77,18 ± 23,24	0,217	
SDANN [ms]	48,59 ± 21,83	47,05 ± 18,18	42,73 ± 11,79	47,12 ± 19,21	0,279	
RMSSD [ms]	38,38 ± 18,32	36,82 ± 15,52	37,09 ± 8,85	37,66 ± 16,02	0,083	
SA <sub>a</sub> [ms]	13,49 ± 4,66	12,00 ± 4,81	12,36 ± 4,18	12,82 ± 4,61	0,472	
Lorenz-Breite	98,82 ± 31,56	97,03 ± 28,76	97,80 ± 23,99	98,07 ± 29,14	0,218	
Lorenz-Länge	559,32 ± 128,03	587,73 ± 160,35	540,64 ± 123,70	565,58 ± 137,78	0,252	

Bei den männlichen Probanden variierte im Lorenz-Plot die Lorenz-Länge der Punktwolke signifikant innerhalb der BMI-Gruppen, sodass hier im Globaltest ein Unterschied mit einem Signifikanzniveau von 0,014 gefunden wurde. Tab. 13 zeigt die Mittelwerte der HRV-Indices und die Signifikanzniveaus der Testverfahren für die männlichen Probanden.

Tab. 13: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Phasenbereich im Langzeit-EKG-Monitoring tagsüber

	BMI I	BMI II	BMI III	BMI gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	739,25 ± 94,39	745,55 ± 96,87	707,91 ± 72,03	734,30 ± 91,16	0,136	
AvHR [Hz]	83,85 ± 10,24	83,67 ± 10,69	86,89 ± 8,72	84,58 ± 10,14	0,289	
SDNN [ms]	87,70 ± 24,50	137,53 ± 274,66	109,54 ± 138,43	121,97 ± 219,40	0,622	
SDANN [ms]	60,70 ± 21,43	73,19 ± 41,98	67,34 ± 45,80	69,61 ± 40,62	0,446	
RMSSD [ms]	29,15 ± 16,46	59,62 ± 109,55	41,76 ± 45,80	49,89 ± 86,70	0,313	
SA <sub>a</sub> [ms]	11,60 ± 4,84	12,62 ± 7,11	10,82 ± 5,18	11,97 ± 6,31	0,382	
Lorenz-Breite	86,93 ± 16,70	83,37 ± 19,37	83,03 ± 20,48	83,83 ± 19,20	0,735	
Lorenz-Länge	636,05 ± 122,42	649,34 ± 142,18	567,67 ± 126,31	624,74 ± 138,66	0,014 *	

Die Lorenz-Länge ist insbesondere ein Indikator für die Regulationsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems.

#### 4.3.2 HRV-Analyse Nacht

Bei den Vergleichen der HRV-Parameter zwischen den drei BMI-Gruppen in der Nacht bildete sich einmal mehr ein auffallender Kontrast zwischen den beiden Geschlechtern. Während sich wiederum keine Unterschiede zwischen den Gruppen der weiblichen Probanden weder im Zeit- und Phasenbereich noch bei der spektralen Betrachtung des Schwingungsverhaltens im Frequenzbereich zeigten, gab es in der Spektralanalyse bei den Männern in allen Frequenzbändern signifikante Unterschiede. Tabelle 14 stellt die Vergleiche der HRV-Parameter in den drei BMI-Gruppen der Frauen aus der Nacht dar.

Tab. 14: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Frauen aus dem Zeit- /Phasen- und Frequenzbereich im Langzeit-EKG-Monitoring nachts

	BMI I	BMI II	BMI III	BMI gesamt	p ANOVA	p DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	939,15 ± 107,77	941,41 ± 81,49	912,82 ± 98,79	935,57 ± 97,49	0,703	
AvHR [Hz]	65,06 ± 6,60	64,77 ± 5,90	67,09 ± 7,30	65,30 ± 6,45	0,601	
SDNN [ms]	78,88 ± 26,36	76,73 ± 22,03	72,82 ± 14,86	77,18 ± 23,24	0,755	
SDANN [ms]	48,59 ± 21,83	47,05 ± 18,18	42,73 ± 11,79	47,12 ± 19,21	0,685	
RMSSD [ms]	38,38 ± 18,32	36,82 ± 15,52	37,09 ± 8,85	37,66 ± 16,02	0,933	
SA <sub>a</sub> [ms]	19,53 ± 12,01	19,27 ± 9,77	21,09 ± 8,22	19,70 ± 10,64	0,893	
Lorenz-Breite	98,82 ± 31,56	97,03 ± 28,76	97,80 ± 28,76	98,07 ± 29,14	0,975	
Lorenz-Länge	559,32 ± 128,03	587,73 ± 160,35	540,64 ± 123,70	565,58 ± 137,78	0,614	
TP [ms <sup>2</sup> ]	19243,91 ± 13006,08	20246,85 ± 9764,72	14490,30 ± 7984,00	18792,79 ± 11334,49	0,373	
LF [ms <sup>2</sup> ]	19,33 ± 8,65	17,59 ± 10,85	20,50 ± 7,88	18,95 ± 9,24	0,662	
HF [ms <sup>2</sup> ]	17,73 ± 13,29	14,39 ± 11,87	21,33 ± 11,48	17,23 ± 12,60	0,316	
LF/HF	1,90 ± 1,71	2,07 ± 2,69	1,34 ± 1,05	1,86 ± 2,00	0,613	

Bei den Männern gab es vor allem zwischen den Normalgewichtigen der Gruppe I und den adipösen Teilnehmern der Gruppe III Zusammenhänge. Es ließen sich zwischen diesen beiden BMI-Gruppen signifikante Unterschiede im niedrigen Frequenzband LF verzeichnen ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,003$ ). Jener Parameter weist auf die sympathische Aktivität im Organismus hin. Das hohe Frequenzband HF wiederum ist zentraler Indikator für den parasympathischen Gegenspieler, der in Hinblick auf die vornehmlich in der Nacht stattfindenden, wichtigen Regenerationsprozesse von großer Bedeutung ist. Auch hier gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und III der männlichen Studienteilnehmer ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,05$ ). Die sympathiko-vagale Balance als wichtiger Parameter für das harmonische Zusammenspiel zwischen Sympathikus und Parasympathikus wies ebenfalls signifikante Unterschiede auf ( $p_{\text{DUNNETT}} = 0,008$ ).

Tab 15: Vergleiche der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen der Männer aus dem Zeit- und Phasenbereich im Langzeit-EKG-Monitoring nachts

	BMI I	BMI II	BMI III	BMI gesamt	P ANOVA	P DUNNETT
HRV-Parameter						
NN [ms]	922,70 ± 92,31	966,28 ± 117,03	913,91 ± 108,73	945,31 ± 113,08	0,054	
AvHR [Hz]	66,30 ± 6,71	63,89 ± 7,90	67,21 ± 7,79	65,15 ± 7,78	0,098	
SDNN [ms]	83,00 ± 18,45	109,07 ± 154,98	84,36 ± 23,95	98,38 ± 118,78	0,506	
SDANN [ms]	45,85 ± 16,16	50,44 ± 23,18	50,15 ± 22,63	49,63 ± 21,96	0,705	
RMSSD [ms]	37,30 ± 17,01	52,79 ± 48,23	44,24 ± 22,83	48,02 ± 39,24	0,242	
SA <sub>a</sub> [ms]	15,60 ± 4,84	19,38 ± 9,24	17,94 ± 8,95	18,39 ± 8,66	0,214	
Lorenz-Breite	89,82 ± 15,91	96,76 ± 28,23	96,14 ± 28,20	95,49 ± 26,58	0,544	
Lorenz-Länge	604,42 ± 151,03	643,90 ± 168,29	606,20 ± 134,94	627,63 ± 157,39	0,407	
TP [ms <sup>2</sup> ]	23293,59 ± 20566,41	27601,10 ± 21558,15	34360,89 ± 50404,96	28696,48 ± 31630,97	0,425	
LF [ms <sup>2</sup> ]	29,82 ± 12,35	22,92 ± 10,35	20,26 ± 9,14	23,32 ± 10,75	0,006 **	0,017 (II - I)*; 0,003 (III - I) **
HF [ms <sup>2</sup> ]	14,01 ± 9,55	16,59 ± 13,16	22,11 ± 14,20	17,64 ± 13,16	0,054	0,050 (III - I)*
LF/HF	3,34 ± 2,60	2,31 ± 2,33	1,54 ± 1,44	2,27 ± 2,24	0,016 *	0,008 (III - I)**

Tabelle 15 fasst die Mittelwerte der HRV-Analyse in der Nachtphase für die männlichen Probanden inklusive etwaiger Signifikanzen zusammen.

#### 4.4 Multivariate Faktorenanalysen

Bei der Interpretation von HRV-Messdaten sollte man die einzelnen Parameter nicht separat begutachten, sondern sie stets im Kontext mit anderen Indices betrachten. Mithilfe der explorativen Faktorenanalyse können Abhängigkeitsstrukturen aufgedeckt werden. Aufgrund der aus dem aktuellen Literaturstand gegebenen Hinweise auf geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der HRV als auch der in dieser Studie gefundenen unterschiedlichen Ergebnisse bei Frauen und Männern wurde bei der Faktorenanalyse das Geschlecht als Kovariable eingeführt. Hierbei zeichnete sich die geschlechterspezifische Divergenz bezüglich der Unterschiede der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen ab. Des Weiteren war auch der Zusammenhang zwischen den miteinander in Zusammenhang stehenden HRV-Indices und den Laborparametern von Interesse.

#### 4.4.1 Zusammenhang zwischen HRV und BMI im geschlechterspezifischen Vergleich

Während es bei den weiblichen Studienteilnehmern keinerlei Zusammenhänge zwischen der HRV und dem BMI gab, konnten wir bei den Männern für drei Faktoren einen Zusammenhang zum BMI finden. Tab. 16 schlüsselt diese Faktoren in die dazugehörigen HRV-Parameter auf.

Tab. 16: Aufschlüsselung HRV-Faktoren Teil I

Faktor	HRV-Parameter
1 <sub>HRV</sub>	NN; MNN; AvHR aus der psychophysiologischen Testreihe AvHR aus der Tag- und Nachtphase des Langzeit-EKGs
2 <sub>HRV</sub>	HRSD; SDNN; SDANN aus der Tag- und Nachtphase des Langzeit-EKGs
3 <sub>HRV</sub>	HF; LF/HF aus der Nachtphase des Langzeit-EKGs

Der erste Faktor beinhaltet allgemeine HRV-Parameter wie z. B. die mittlere Herzfrequenz oder die mittleren NN-Intervallabstände. Diese korrelierten hochsignifikant negativ mit dem BMI der männlichen Probanden. Faktor 2<sub>HRV</sub> stellt globale HRV-Indices dar, die den autonomen Tonus insgesamt widerspiegeln. Dieser Faktor korrelierte positiv mit dem BMI. Die Parameter des dritten Faktors entstammen der Nachtphase der Langzeit-EKG-Aufnahme. Der Quotient LF/HF ist ein wichtiger Anzeiger für die vegetative Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität. Parasympathische Regulationen lassen sich anhand des hohen Frequenzbandes messen, wohingegen die sympathische Aktivität anhand des niedrigen Frequenzbandes abgeleitet werden kann. Faktor 3<sub>HRV</sub> korrelierte positiv mit dem BMI der Männer.

Tab 17: Faktorenanalyse HRV-Faktoren – BMI: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen Männer

Faktor	r	p
1 <sub>HRV</sub>	- 0,264	0,002 **
2 <sub>HRV</sub>	0,225	0,009 **
3 <sub>HRV</sub>	0,249	0,004 **

Tabelle 17 stellt die Faktoren mit den jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveaus zusammen.



#### 4.4.2 Zusammenhang zwischen HRV und den klinischen Laborparametern im geschlechterspezifischen Vergleich

Wenngleich es bisher bei den Frauen keine Korrelationen zwischen den HRV-Faktoren und dem BMI als solchen gab, so fiel bei der Faktorenanalyse eine Abhängigkeit zwischen verschiedenen Faktoren aus den HRV-Variablen und den laborchemischen Parametern sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Eine pathologische Erhöhung der untersuchten Laborparameter steht in engem Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom (siehe Kapitel 1.2.2). Die Tabelle 18 und 19 schlüsseln zunächst die Faktoren in ihre untergeordneten Variablen auf.

Tab. 18: Aufschlüsselung HRV-Faktoren Teil II

Faktor	HRV-Parameter
4 <sub>HRV</sub>	LF; HF aus der Nachtphase des Langzeit-EKGs; LF/HF aus der psychophysiologischen Testreihe insgesamt
5 <sub>HRV</sub>	AvHR; SA <sub>a</sub> ; NN aus der Nachtphase des Langzeit-EKGs
6 <sub>HRV</sub>	SDNN; SDSD; RMSSD; NN50; TP; LF; HF aus der Ruhe – und Erholungsphase
7 <sub>HRV</sub>	Lorenz-Breite; RMSSD; SA <sub>a</sub> ; TP; HF aus der Nachtphase des Langzeit-EKGs
8 <sub>HRV</sub>	Lorenz-Länge; TP; HF aus der Nachtphase des Langzeit-EKGs

Tab. 19: Aufschlüsselung Faktoren der klinischen Laborparameter

Faktor	Klinischer Laborparameter
1 <sub>LABOR</sub>	GOT; GPT; GGT
2 <sub>LABOR</sub>	Cholesterin; LDL, LDL/HDL
3 <sub>LABOR</sub>	HDL; LDL/HDL

Bei den Studienteilnehmerinnen fiel auf, dass der laborchemische Faktor 2<sub>LABOR</sub> mit einigen HRV-Parametern in einem Zusammenhang steht. Die untergeordneten Variablen des Faktors 2<sub>LABOR</sub> (Cholesterin, LDL, LDL/HDL) sind bei übergewichtigen Menschen meist pathologisch erhöht und stehen in diesem Sinne auch in Verbindung zum BMI. Es stellte sich heraus, dass eine Erhöhung dieser Werte mit einer verminderten Gesamtvariabilität der Herzfrequenz und einer verringerten Fähigkeit zur spontanen Änderung der Herzfrequenz durch Beeinträchtigungen im parasympathischen System einhergeht. Diese genannten Einschränkungen sind als zentrale Informationen den Faktoren 6<sub>HRV</sub> und 7<sub>HRV</sub> übergeordnet. Dem gegenüber

steht eine positive Korrelation zwischen dem Faktor 2<sub>LABOR</sub> und Faktor 8<sub>HRV</sub>. Dieser Faktor gibt eine Aussage über den autonomen Tonus des vegetativen Nervensystems insgesamt und schätzt mithilfe der Lorenz-Länge die Regulationsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems sowie die Langzeitvariabilität der HRV ein. Sämtliche herangezogene HRV-Variablen entstammen entweder der Ruhe- bzw. Erholungsphase der psychophysiologischen Beanspruchungstestserie oder der Nachtphase des Langzeit-EKGs. Dies hat zum einen den Vorteil, dass zahlreiche externe Einflussfaktoren auf die HRV minimiert worden sind und andererseits der parasympathische Tonus, der bei Gesunden in Ruhe überwiegend aktiv sein sollte, näher beleuchtet werden konnte.

Bei Männern fielen Abhängigkeiten zwischen dem Faktor 1<sub>LABOR</sub>, der Leberfunktionswerte zusammenfasst, und einigen HRV-Faktoren auf. Eine eingeschränkte Leberfunktion, die sich durch erhöhte Leberenzymwerte im Blut bemerkbar macht, bedingte bei unseren Untersuchungen eine Einschränkung allgemeiner HRV-Parameter, vertreten durch die Faktoren 1<sub>HRV</sub> und 5<sub>HRV</sub>. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass eine pathologische Erhöhung der Leberenzymwerte der Männer mit einem erhöhten Sympathikotonus einhergeht. Diese erhöhte Aktivität des Sympathikus spiegelt sich im Faktor 4<sub>HRV</sub> der Faktorenanalyse wider. Zwar ist als eine der manifesten Variablen des Faktor 4<sub>HRV</sub> das hohe Frequenzband als Indikator für den Parasympathikus vertreten, doch überwiegt in Zusammenschau mit den anderen untergeordneten Variablen der sympathische Anteil, vertreten durch die erhöhten Fraktionen LF und LF/HF. Auch diese HRV-Faktoren beziehen sich vor allem auf in der Nacht aufgezeichnete EKG-Daten. Hier sollte, wie bereits erwähnt, physiologisch die parasympathische Aktivität vorherrschen.

Tab. 20: Faktorenanalyse HRV-Faktoren – laborchemische Faktoren: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen

Faktoren/ Korrelationskoeffizient (Signifikanz)	1 <sub>LABOR</sub>		2 <sub>LABOR</sub>		3 <sub>LABOR</sub>	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
1 <sub>HRV</sub>		- 0,229 (0,007 **)				
4 <sub>HRV</sub>		0,170 (0,049*)				
5 <sub>HRV</sub>		- 0,219 (0,011*)				
6 <sub>HRV</sub>			- 0,361 (0,002 **)		- 0,243 (0,039*)	
7 <sub>HRV</sub>			- 0,263 (0,026 *)			
8 <sub>HRV</sub>			0,234 (0,048*)			

Die Tabelle 20 veranschaulicht geschlechterspezifisch die signifikanten Korrelationen der Faktorenanalyse zwischen Faktoren der HRV und der klinischen Laborwerte. Der Übersicht halber wurde in dieser Tabelle auf die Aufführung nicht signifikanter Zusammenhänge verzichtet.

## 5 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie befasst sich mit den Auswirkungen von Übergewicht auf die Aktivität des autonomen Nervensystems. Die Steuerungen der kardiovaskulären Regulationsvorgänge werden unwillkürlich über das fein aufeinander abgestimmte Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus vorgenommen. Die HRV-Analyse eignet sich für die differenzierte Betrachtung dieser beiden vegetativen Anteile, doch steht der relativ unkomplizierten Datensammlung eine diffizile Interpretation gegenüber. Der aktuelle wissenschaftliche Forschungsstand ist in vielerlei Hinsicht uneinheitlich bis widersprüchlich. Darüber hinaus stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt für viele Krankheitsbilder die Entwicklung konkreter methodischer Vorgehensweisen bei der HRV-Analyse sowie die Festlegung fassbarer Normwerte aus. Nichtsdestoweniger stellt die HRV-Messung ein wertvolles, weil nicht zuletzt unkompliziertes sowie ökonomisches diagnostisches Instrument dar.

Die Forschungen zahlreicher Autoren lassen vermuten, dass es zwischen Männern und Frauen vegetative Unterschiede gibt [Sinnreich 1998; Kuo et al. 1999; Zhang et al. 2007]. Bezogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen weist hierauf auch die Tatsache hin, dass die Inzidenz des Myokardinfarktes bei Frauen erst nach der Menopause signifikant ansteigt. Die koronare Herzkrankheit ist bei Frauen erst ab einem Alter von 65 Jahren die führende Todesursache, bei Männern bereits ab einem Alter von 45 Jahren. Das Lebenszeitrisko für die meisten kardiovaskulären Erkrankungen ist für Männer stets höher als für Frauen. Diesbezüglich wird dem bis zur Menopause in den Ovarien gebildeten Geschlechtshormon Östrogen eine kardiovaskulär protektive Wirkung zugeschrieben [Capaldo et al. 2013]. Aufgrund der offensichtlichen geschlechterspezifischen Unterschiede wurden die HRV-Analysen in dieser Studie für beide Geschlechter separat durchgeführt.

Die Analyse der ausgewählten klinisch-chemischen Laborparameter hatte einerseits allgemeinorientierenden Charakter, andererseits dienten die Mittelwertvergleiche dazu, gegebenenfalls Hinweise auf bereits stattfindende, pathologische Modulationen des Übergewichts bzw. der Adipositas aufzudecken. Hinsichtlich des Arterioskleroserisikos wurde auch ein besonderes Augenmerk auf die mit

Übergewicht assoziierten Cholesterin- und Blutfettwerte LDL, HDL sowie dem Quotienten LDL/HDL gelegt [Berg et al. 2005].

Bereits bei diesen laborchemischen Vergleichsanalysen mit den BMI-Gruppen gab es unterschiedliche Ergebnisse für Männer und Frauen. Eine Erniedrigung der HDL-Fraktion, welche als metabolisch ungünstig angesehen wird und deren Wert eine Schlüsselrolle im Fettstoffwechsel einnimmt, war lediglich mit steigendem BMI der männlichen Studienteilnehmer nachzuweisen. Hier gab es hochsignifikante Unterschiede zwischen den normalgewichtigen Männern der BMI-Gruppe I und den adipösen Männern der BMI-Gruppe III. Bei den Frauen waren die gemessenen HDL-Werte für alle Gruppen beinahe gleich. Die vergleichsweise metabolisch günstigeren HDL-Werte auch der übergewichtigen weiblichen Probanden könnten ihre Ursache in dem vaskulär protektiv wirkenden Steroidhormon Östrogen haben. Diese Protektion kommt unter anderem durch die fettstoffwechselbegünstigende Erhöhung der HDL-Fraktion durch jenes Geschlechtshormon zustande [Kuhl 1996]. Es ist bekannt, dass die Adipozyten im Fettgewebe über das Enzym Aromatase verfügen, welches die Synthese von Östrogen katalysiert [Kleine-Gunk 2000]. Möglicherweise könnten insbesondere adipöse Frauen von der zusätzlichen Östrogenproduktion im Fettgewebe in dieser Hinsicht profitieren. Es ist unumstritten, dass die negativen Auswirkungen von Adipositas auf den menschlichen Organismus überwiegen (siehe Kapitel 1.2.2). Geschlechterspezifisch gleiche Zusammenhänge gab es bei den Triglyceridwerten im Blut. Diese Triglyceridwerte waren bei beiden Geschlechtern in der BMI-Gruppe III signifikant höher als bei den Normalgewichtigen. Endokrinologisch ermittelt man zur Aufdeckung einer gestörten Glukosetoleranz als Zeichen einer möglichen Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 den Nüchtern glukosewert im Blut. Lediglich bei den Männern gab es hier hochsignifikante Unterschiede zwischen den Normalgewichtigen und den Adipösen. Auch an dieser Stelle könnte ein Erklärungsansatz in den geschlechterspezifischen Hormonunterschieden gesehen werden. Studien ergaben, dass Östrogen unter anderem auch den Nüchtern glukosewert der Frauen erniedrigt [Kuhl 1996]. Obgleich bei jenem Wert der Studienteilnehmerinnen keine Unterschiede innerhalb der BMI-Gruppen festzustellen waren, fiel der Serumwert der Gammaglutamyltransferase (GGT) bei der weiblichen BMI-Gruppe III signifikant fast doppelt so hoch aus wie bei den normalgewichtigen Frauen. Erhöhte GGT-Werte gehen mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 einher

[Ruttmann et al. 2005; Lee et al. 2008]. Des Weiteren waren bei beiden Geschlechtergruppen die Harnsäurewerte der übergewichtigen Probanden signifikant höher als bei den Normalgewichtigen. Harnsäure entsteht als Abbauprodukt bei der Verstoffwechselung von Purinen, die vor allem in tierischen Nahrungsmitteln wie beispielsweise Innereien sowie bestimmten Fleisch- und Fischarten, vorkommen. Das Krankheitsbild Gicht steht pathophysiologisch mit erhöhten Harnsäurewerten im Zusammenhang. Die klinisch gesunden Probanden dieser Studie gaben zwar keine bereits bekannte Gichterkrankung an, noch wurden anamnestisch die individuellen Ernährungsgewohnheiten abgefragt, doch ist es prognostisch interessant, dass in dem ursprünglichen Konzept des metabolischen Syndroms die Hyperurikämie als eigener Bestandteil angesehen wurde. Das metabolische Syndrom geht auf die Beobachtungen des schwedischen Arztes Eskil Kylin im Jahr 1923 zurück. Manche Forscher sprechen sich heutzutage dafür aus, die Hyperurikämie als Faktor des metabolischen Syndroms in die Definition wieder aufzunehmen [Daunhauer 2001]. Zusammenfassend ist durch die durchgeführten klinisch-chemischen Laborwertanalysen festzustellen, dass in Analogie zu zahlreichen Studien, die dahingehend durchgeführt wurden, mit zunehmendem Körpergewicht Triglyceridwerte und Harnsäurewerte ansteigen [Luley 2006]. Unterschiede in der HDL-Fraktion und des Nüchtern-glucosewerts waren in dieser Studie lediglich bei den Männern zu erkennen. Anscheinend besitzen Frauen eine bevorteilte Lage im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel.

Den Kernpunkt der vorliegenden Arbeit stellten die Analysen der HRV in den BMI-Gruppen dar. Unter Beachtung der empfohlenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Stimulation und Elektrophysiologie [Task Force 1996] wurden sowohl Kurzzeitmessungen als auch die Ergebnisse des 24-Stunden-Langzeit-EKGs betrachtet, zunächst separat voneinander ausgewertet und schließlich miteinander in einen Kontext gebracht. Bei der zuerst durchgeführten psychophysiologischen Beanspruchungstestreihe wurde bewusst auf eine psychometrische Testbatterie als Stressor zurückgegriffen. Zum einen konnte durch diese Wahl ein hohes Maß an Stationarität gewährleistet werden, was für die Gewinnung von validen HRV-Daten unerlässlich ist. Zum anderen lehnte sich das Setting der Testverfahren an die alltägliche Arbeitsplatzsituation der meisten Probanden an, deren berufliche

Aufgaben in der Regel vor dem Computer realisiert bzw. bearbeitet werden. Somit konnte eine standardisierte und vergleichbare Belastungssituation abgebildet werden. Um die kardiophysiologische Beanspruchung zu untersuchen, wird von der Verwendung von Fahrradergometern oder Laufbandanalysen eher abgeraten, da sich bei diesen Verfahren die praktische Gewährleistung der Stationarität als schwierig darstellt [Task Force 1996].

Die einleitende Ruhephase über fünf Minuten entsprach der empfohlenen Dauer für HRV-Kurzzeitmessungen. Es fanden sich im Gegensatz zu den Männern bei den weiblichen Studienteilnehmern während der gesamten Testreihe und der Langzeit-EKG-Aufnahme lediglich in dieser Ruhephase Zusammenhänge zwischen HRV und BMI. Hierbei zeigte sich, dass die Gesamtvariabilität und die Fähigkeit zur kurzfristigen bzw. spontanen Herzfrequenzanpassung bei den übergewichtigen Probandinnen der BMI-Gruppe II im Vergleich zu Frauen mit normwertigem BMI verringert waren. Diese spontanen Änderungen werden vorwiegend über den Nervus vagus vermittelt. Somit ist bei übergewichtigen Frauen von einer eingeschränkten parasympathischen Funktion in Ruhe auszugehen.

Dies zeichnete sich an dieser Stelle bei dem männlichen Probandenkollektiv nicht ab. Die männlichen Parameter wiesen dagegen hochsignifikante Unterschiede bezüglich der NN-Intervalldauer und der Ruheherzfrequenz auf. Mit zunehmendem Gewicht kam es zu einer Verkürzung der Intervalldauer und konsekutiver Herzfrequenzzunahme. Diese Indices, welche auf einen höheren Sympathikotonus deuten, zeigten sich bei den adipösen Männern auch in der anschließenden Belastungs- und Erholungsphase. Ursächlich hierfür könnte einerseits ein tatsächlich grundlegend erhöhter Sympathikotonus bei den männlichen Studienteilnehmern sein, wie es für Männer ähnlichen Alters von einigen Autoren bereits beschrieben wurde [Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004]. Andererseits ist nicht außer Acht zu lassen, dass bereits die den Probanden fremde Umgebung im Institutslabor und die Erwartungshaltung auf die psychophysiologische Testung Stressoren darstellten, die im Vorfeld Einfluss auf das Vegetativum genommen haben könnten. Es ist durchaus denkbar, dass jene Stressoren eine übermäßige Sympathikusaktivierung hervorrufen können und die Männer somit aufgeregt bzw. nervös waren. Speziell unter psychomentaler Belastung zeigten die männlichen Studienteilnehmer der BMI-Gruppe III eine eingeschränkte Adaptionsfähigkeit ihrer Herzfrequenz an die gegebene Beanspruchung. Diese verminderte Kurzzeitvariabilität spiegelte sich in

den niedrigen RMSSD-Werten wider, welche bei adipösen Männern am kleinsten waren. Die kurzfristige und schnelle Herzfrequenzvariabilität wird, wie bereits erwähnt, durch vagale Nervenfasern des Parasympathikus gewährleistet. Schlussfolgernd wird die im Vergleich zu normalgewichtigen Männern bereits in der Ruhephase festgestellte sympathikotone autonome Lage der adipösen männlichen Probanden unter Belastung durch eine verminderte parasympathische Aktivität ergänzt. Die Erholungsphase diente der Beurteilung der Rückstellfähigkeit des autonomen Nervensystems. Während auch hier bei den Frauen keinerlei Unterschiede unter den BMI-Gruppen zu verzeichnen waren, gab es innerhalb der männlichen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Frequenzbereichsparameters LF. Dieses niedrigfrequente Band wird aller Ansicht nach vorwiegend durch sympathische Aktivität beeinflusst. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Einnahme von Substanzen wie beispielsweise  $\beta$ -Blocker, die dämpfend auf den Sympathikus wirken, eine signifikante Erniedrigung des LF-Werts bewirken [Sandrone 1994]. Bei den männlichen Probanden der BMI-Gruppe II waren die LF-Werte und damit die sympathische Aktivität überdurchschnittlich erhöht. Interessanterweise zeigten die adipösen Männer ein gegensätzliches Verhalten: deren LF-Werte lagen in einem beinahe ähnlichem Abstand unter dem Durchschnittswert. Beide Konstellationen stellen ein ungünstiges autonomes Verhalten dar. Nachdem die adäquate Anpassung an eine Belastung durch Steigerung der sympathischen Impulse erfolgt ist, nimmt vor allem das Rückstellverhalten, welches durch parasympathische Aktivitätszunahme charakterisiert sein sollte, eine tragende Rolle ein. Eine verminderte Erholungsfähigkeit nach Belastung wird von zahlreichen Autoren hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos als prognostisch ungünstig eingeschätzt [Mezzacappa et al. 2001; Jouven et al. 2005; Lahiri et al. 2008]. Sowohl die im Vergleich zu Normalgewichtigen erhöhten als auch die erniedrigten LF-Werte zeugen von einem inadäquaten vagalen Rebound und somit von einer eingeschränkten Regulationsfähigkeit der HRV in der Erholungsphase.

Zusammenfassend lässt sich aus den analysierten Daten der Testreihe ein für beide Geschlechter unterschiedliches autonomes Verhalten ableiten. Eindeutige Unterschiede zwischen zwei BMI-Gruppen im Post-hoc-Test gab es nur in der Ruhephase bei den Frauen. Die HRV-Analyse der fünf-minütigen Ruhephase stellt ein Korrelat zu den in der Praxis häufig durchgeführten HRV-Kurzzeitmessungen dar.



Derartige Analysen werden beispielsweise in einer Hausarztpraxis oder aber auch zunehmend in Sport- und Gesundheitsstudios angewendet. Die HRV-Einschränkungen der übergewichtigen Frauen in der Ruhephase waren allerdings unter Belastung nicht mehr vorhanden. Auch das Rückstellverhalten der HRV-Parameter war für die weiblichen Teilnehmer der BMI-Gruppen II und III nicht signifikant schlechter als das der Normalgewichtigen. Besagte auffällige Parameter (SDNN, NN50) bezogen sich vor allem auf eine eingeschränkte parasympathische Funktion. Anscheinend werden die HRV-Defizite, die grundlegend eingangs bei den übergewichtigen Frauen gefunden wurden, unter Belastung und auch noch danach durch die sympathische Aktivierung überlagert. Im Kontrast dazu stehen die vegetativen Zusammenhänge bei den Männern. Hier konnten zwar anhand der Ergebnisse des ANOVA-Tests deutliche Unterschiede abgeleitet, jedoch bei der detaillierten Betrachtung der Einzelvergleiche im Post-Hoc-Test keine direkten Unterschiede zwischen einzelnen BMI-Gruppen festgestellt werden. Übergewicht wirkte sich hier über Erhöhung der Herzfrequenz in allen Situationen sowie Einschränkung der parasympathischen Regulationen unter Belastung aus. Interessant präsentiert sich die Datenlage in der Erholungsphase. Scheinbar führt mäßiges Übergewicht bei präadipösen Männern vorerst zu einer Aktivierung des Sympathikus und wirkt bei Adipositas hemmend. Eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems unter übergewichtigen Menschen ist vielfach beschrieben [Holler 2004; Grassi 2006]. Es ließen sich in der Literatur nur wenige Hinweise darauf finden, dass Übergewicht die sympathische Aktivität reduziert [Lili et al. 2007]. Eher wird das sympathiko-vagale Gleichgewicht zugunsten des Sympathikus moduliert, indem die reflexartigen Regulationsbögen des Vegetativums durch Übergewicht beeinflusst werden. Beispielsweise wiesen Skrapari et al. 2001 und Beske et al. 2007 eine reduzierte Baroreflexsensitivität bei Übergewichtigen nach. Die in diesen Studien erhobenen Daten für adipöse Männer widersprechen der Aussage jener Autoren.

Schlussfolgernd lässt sich im direkten geschlechterspezifischen Vergleich für die HRV als Beanspruchungsparameter in der psychometrischen Testbatterie sagen, dass insbesondere bei übergewichtigen Frauen potentielle HRV-Defizite im parasympathischen Bereich über Messungen in Ruhe detektiert werden können. Darüber hinaus ließen sich im Gegensatz zu den übergewichtigen Männern, welche in allen drei Teilen der Laboruntersuchung HRV-Einschränkungen zeigten, bei

Frauen keine weiteren Zusammenhänge zwischen BMI und HRV-Indices ziehen. Hintergründig scheint auch bei dieser HRV-Analyse eine für weibliche Studienteilnehmer vorteilhaftere vegetative Tonuslage vorzuliegen, die analog zu den Ergebnissen der Laboranalyse ihren Ursprung in dem weiblichen Hormonhaushalt haben könnte. Methodisch gesehen ist allerdings die Gruppenstärke der verschiedenen BMI-Gruppen bei beiden Geschlechtern unterschiedlich verteilt. Die Hälfte der Frauen war normalgewichtig, wobei diese Gruppe bei den Männern nur 13% ausmachte. Dennoch war die Probandenpopulation insgesamt mit 221 Studienteilnehmern groß genug, um statistisch reliable Werte hervorzubringen. Für künftige Forschungsarbeiten wären detaillierte Analysen des weiblichen Hormonstatus im Kontext mit HRV-Parametern interessant.

Nach dem Anlegen eines Langzeit-EKG-Geräts wurden die Probanden angewiesen, möglichst ihrem normalen Alltag nachzugehen. Auch diesbezüglich wurde sich an die Leitlinien der Task Force (1996) gehalten, in denen empfohlen wird, bei Langzeitaufnahmen darauf zu achten, dass Ergebnisse nicht von übermäßigen Sympathikusaktivierungen durch unnötige nicht alltägliche Stressoren verfälscht bzw. überlagert werden. Dieser Punkt ist sicherlich nur bedingt zu beeinflussen, doch war durch jene Anweisung beabsichtigt, den optimalen Bedingungen so nah wie möglich zu kommen.

Besonders bei der HRV-Interpretation der Daten aus dem Langzeit-EKG illustrierte sich einmal mehr das unterschiedliche Bild zwischen Frauen und Männern.

Bei den Studienteilnehmerinnen zeigten sich in den verschiedenen BMI-Gruppen weder am Tag noch in der Nacht Zusammenhänge zu den HRV-Parametern. Diese Ergebnisse, die sich bereits in den vorherigen kurzzeitigen Analysen fanden, wurden folglich auch in der Langzeitanalyse bestätigt.

Tagsüber fiel jedoch bei den adipösen männlichen Studienteilnehmern eine gegenüber den anderen BMI-Gruppen langfristige HRV-Einschränkung auf. Die signifikant verschmälerte Lorenz-Länge als HRV-Parameter aus dem Phasenbereich kennzeichnete bei den Adipösen eine verminderte Regulationsfähigkeit des Herzkreislaufsystems.

Wie oben bereits beschrieben, ist die HRV-Analyse in der Nacht besonders dafür prädestiniert, einen globalen Eindruck über die individuelle Lage des autonomen Nervensystems zu skizzieren, da bei dem ruhenden bzw. schlafenden Menschen

potentielle Störfaktoren oder überlagernde Effekte minimiert werden. Aus diesem Grund war die HRV-Analyse der Nachtphase von besonderem Interesse. Die sympathische Aktivität der präadipösen Männer und in noch größerem Maß die der Adipösen war kleiner als bei den Normalgewichtigen. Dieses Phänomen spiegelte sich in der mit steigendem Gewicht der Probanden kleiner werdende LF-Fraktion in der Spektralanalyse wider. Des Weiteren fiel überraschenderweise auf, dass das hochfrequente Band, welches die parasympathische Aktivität darstellt, mit dem Körpergewicht positiv korrelierte. In Konsequenz zu diesem Zusammenhang ließ sich folglich im Mittel ein LF/HF-Quotient bilden, der für die Männer der BMI-Gruppe I am größten und in der Gruppe III am kleinsten war. Von diesem Quotienten kann man die sympathiko-vagale Balance ableiten. In Zusammenschau der Ergebnisse aus der Nachtphase wird deutlich, dass sich mit steigendem BMI die vegetative Balance zugunsten der parasympathischen Seite verlagert. In der Nacht vollziehen sich im menschlichen Organismus Regenerations- und Erholungsprozesse. Währenddessen sollte physiologisch der Tonus des Parasympathikus überwiegen. Dies traf nach unseren Messergebnissen lediglich für die adipösen Probanden zu. In einer Vergleichsstudie von Emdin und Koautoren wurden unter anderem HRV-Parameter der Tag- und Nachtphase einer Langzeit-EKG-Aufnahme von adipösen Probanden ohne Begleiterkrankungen und normalgewichtigen Gesunden gegenübergestellt [Emdin et al. 2001]. Auch hier wurden in der Nachtphase niedrigere LF-Werte bei Adipösen festgestellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie stieg jedoch bei jenen Probanden der Quotient LF/HF mit höherem Körpergewicht, da der HF-Wert und damit der parasympathische Einfluss bei zunehmender Übergewichtigkeit kleiner wurde. Was den Parameter LF als Ausdruck der sympathischen Aktivität betrifft, schlussfolgerten die Autoren, dass es bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen zu einer herabgesetzten Sensibilität des Sinusknotens käme und somit die adäquate kardiale Anpassung an kurzfristige Blutdruckschwankungen eingeschränkt sei [Emdin et al. 2001]. Bei den Probanden der vorliegenden Arbeit schien der Parasympathikotonus bei Übergewichtigen verglichen zu den normalgewichtigen Studienteilnehmern zumindest in der Nachtphase zu überwiegen. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen auch die chinesischen Forscher Lili und Koautoren, welche bei ihren Untersuchungen eine bei Übergewichtigen erhöhte vagale Funktion festgestellt haben [Lili et al. 2007]. Hierbei wiesen die übergewichtigen Probanden unter anderem am Tag und in der Nacht

höhere LF- und HF-Werte auf, wobei der Quotient der beiden Indices eine Dysbalance zugunsten des Parasympathikus demonstrierte. Der erhöhte Parasympathikotonus wird von den Autoren als eine mögliche Ursache für die Entstehung von Übergewicht gedeutet. In der Tat existieren bei einem divergenten Balancesystem stets zwei Möglichkeiten, eine Imbalance hervorzurufen. Bisherige Studien haben sich vordergründig mit den pathologischen Auswirkungen eines erhöhten Sympathikotonus beschäftigt. Forschungsarbeiten dazu, inwiefern sich eine erhöhte parasympathische Aktivität insbesondere auf den männlichen Organismus, dessen grundlegender Tonus nach heutigen Erkenntnissen eher sympathisch dominiert zu sein scheint, negativ ausprägen könnte, stehen bis dato noch aus und könnten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Zusammenfassend konnte an dem methodischen Vorgehen der vorliegenden Arbeit beispielhaft gezeigt werden, dass es zur Beurteilung des autonomen kardialen Verhaltens durchaus sinnvoll sein kann, eine HRV-Kurzzeitanalyse gegebenenfalls durch eine Langzeitaufnahme zu ergänzen. In Zusammenschau der Ergebnisse der Kurz- und Langzeitanalysen ist bei adipösen Männern festzustellen, dass die langfristige HRV im Vergleich grundlegend erniedrigt war. Durch das verminderte LF-Band sowohl am Tag als auch in der Nacht sowie dem vergleichsweise kleinen Quotienten LF/HF ist anzunehmen, dass sich bei Männern mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> die vegetative Balance in Richtung Parasympathikus verschiebt. In Anbetracht der jedoch kleineren Gesamt-HRV scheint diese autonome Tonuslage bei adipösen Männern nicht vorteilhaft zu sein. Darüber hinaus untermauerten die Ergebnisse des Langzeit-EKGs einmal mehr die These, dass es bezüglich HRV-Messungen grundlegende Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt. Weder bei präadipösen noch bei adipösen Frauen prägte sich der BMI auf die HRV aus.

Wie oben aufgeführt, gibt es bei HRV-Analysen zahlreiche Parameter, die zum einen durch verschiedene mathematische oder statistische Verfahren gebildet werden und zum anderen in der Interpretation doch ähnliche Aussagen treffen. Welche Parameter sich für die genaue Beschreibung der sympathischen und parasympathischen Aktivitäten am besten eignen, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Vor diesem Hintergrund wurde eine multivariate Faktorenanalyse durchgeführt. Diese fasste diejenigen Parameter mit ähnlicher Aussage zu einem Faktor zusammen. Durch dieses Zusammenfassen ist die Aussagekraft eines

Faktors höher als die eines einzelnen HRV-Index. Für die gebildeten Faktoren wurden die Zusammenhänge mit dem BMI untersucht. Wie bereits erwähnt, ist es darüber hinaus zur korrekten Interpretation der HRV-Messung von großer Wichtigkeit, die Ergebnisse in Kontext zu den gegebenen Confoundern zu sehen. Da sich bei den konventionellen Kurz- und Langzeitanalysen das Geschlecht als eindeutiger Confounder abzeichnete, wurde dieser bei der Faktorenanalyse mit einbezogen. Zuletzt wurden aus den Laborparametern, die mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind, ebenfalls Faktoren gebildet und in Korrelation zu den HRV-Faktoren gesetzt.

Auch die Ergebnisse aus der multivariaten Faktorenanalyse ließen beim weiblichen Geschlecht keinen direkten Zusammenhang zwischen HRV und BMI erkennen. In Kontrast dazu gab es bei den Männern für mehrere Faktoren statistisch hochsignifikante Zusammenhänge zum BMI. Einer der gebildeten Faktoren beinhaltete z. B. Parameter aus dem Zeitbereich. Es zeigte sich hier, dass mit steigendem BMI die Herzfrequenz sinkt. Aus einem weiteren Faktor ließ sich das Streuungsmaß der Herzfrequenz sowohl über kurze als auch lange Zeitstrecken interpretieren. Dieses Streuungsmaß korrelierte positiv mit dem BMI. Die Zusammenschau aller signifikant korrelierenden Faktoren deutet darauf hin, dass mit zunehmendem Gewicht der vagale Tonus ansteigt. Diese Schlussfolgerung aus der Faktorenanalyse unterstreicht die Ergebnisse aus den durchgeführten konventionellen HRV-Analysen.

Bei der Gegenüberstellung der HRV-Faktoren mit Faktoren, die sich aus Laborparametern zusammensetzten, stellten sich interessante Aspekte dar. Bei den Frauen wirkte sich eine Erhöhung der Blutfettwerte negativ auf die HRV auf. Genauer gesagt mindern ein hoher Cholesterin- und LDL-Wert bzw. ein hoher LDL/HDL-Quotient die Gesamtvariabilität und beeinträchtigen das parasympathische System dahingehend, dass bei diesen Probanden die Fähigkeit zur spontanen Änderung der Herzfrequenz als Reaktion auf diverse Beanspruchungen eingeschränkt ist. Die genannten Blutfettwerte sind bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen oftmals erhöht und spielen beim Krankheitsbild des metabolischen Syndroms eine zentrale Rolle. Auch bezüglich der Entstehung von Arteriosklerose und insbesondere der koronaren Herzkrankheit stellt die Erhöhung dieser Werte ein Risiko dar. Durch den gefundenen Zusammenhang zur HRV könnte in der individuellen HRV-Analyse eine Möglichkeit gesehen werden, beginnende Prozesse, die sich auf die kardiale

Funktion negativ auswirken und zu oben genannten Pathologien führen könnten, frühzeitig erkennbar zu machen. Die Probandinnen dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bezüglich oben genannter Erkrankungen symptomfrei und klinisch gesund. In gewisser Hinsicht kann die Betrachtung der HRV-Parameter also auch einen präventiven Charakter haben. Besonders die grafische Darstellung der HRV bzw. ein Spektrogramm stellt gute Möglichkeiten dar, dem Patienten aufzuzeigen, dass seine erhöhten Blutfettwerte bereits Auswirkungen auf die individuelle kardiale Funktion haben, auch wenn keine subjektiven Symptome verspürt werden. Die Visualisierung der pathologischen Vorgänge, die bereits dem symptomfreien Patienten auf diese Art und Weise demonstriert werden, könnte durchaus zu einer größeren Bereitschaft führen, entsprechend notwendige Maßnahmen frühzeitig zu ergreifen, um die Blutfettwerte zu senken, noch bevor Symptome und krankheitsbedingte Einschränkungen auftreten. Trotz moderner Medizin ist eine effektive Gewichtsreduzierung nur durch eine konsequente Veränderung des Lebensstils hinsichtlich der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten zu erzielen. Dies fordert dem Patienten für gewöhnlich ein großes Maß an Willensstärke und Durchhaltevermögen ab.

Bei den männlichen Studienteilnehmern fiel bei der laborchemischen Faktorenanalyse auf, dass mit einer Erhöhung der Leberenzymwerte die durchschnittliche Herzfrequenz sinkt. Der Anstieg jener Leberenzymwerte bei steigendem Körpergewicht kennzeichnet eine Einschränkung der hepatischen Funktion. Bei langfristig bestehender Adipositas vollzieht sich ein Umbau des Lebergewebes. Es resultiert eine so genannte Fettleber. Diese Steatosis hepatis führt zu Leberfunktionseinschränkungen, welche sich auch auf die HRV auswirken. Es stellte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Leberenzymwerten und Verschiebung der vegetativen Balance in Richtung Sympathikus dar.

Die multivariate Faktorenanalyse bekräftigte im Wesentlichen die zuvor verzeichneten Ergebnisse der konventionellen HRV-Analysen. Interessant stellte sich bei den Frauen die Tatsache heraus, dass trotz nicht signifikanter Unterschiede der HRV-Parameter in den BMI-Gruppen ein negativer Einfluss auf die autonome kardiale Funktion durch erhöhte Cholesterin- und LDL-Werte erkennbar war. Bei den männlichen Studienteilnehmern spielten die Blutfettwerte bezüglich der HRV keine Rolle. Hier gab es positive Korrelationen zwischen den Leberfunktionsparametern und der HRV.

Fasst man alle Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen, entsteht ein eindeutiges Bild bezüglich der zentralen Fragen. Besonders hervorzuheben ist der deutliche Kontrast hinsichtlich der geschlechterspezifischen Unterschiede der BMI-Gruppen bei der HRV-Analyse. Während es bei den Männern in allen Messungen und Analysen signifikante Zusammenhänge zwischen HRV und BMI gab, konnte bei den Frauen lediglich in der Ruhephase ein Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Adipösen gefunden werden. Mit diesen Erkenntnissen wird die *dritte Arbeitshypothese* klar bestätigt. Schlussfolgernd ist das Geschlecht bei der Interpretation von HRV-Messungen hinsichtlich der Untersuchung der autonomen kardialen Funktion bei übergewichtigen Personen unbedingt zu berücksichtigen.

Demzufolge kann die *erste Arbeitshypothese* für Männer eindeutig bestätigt werden. Bei HRV-Kurzzeitanalysen und Langzeitmessungen stellte sich sowohl durch konventionelle Verfahren als auch in der mehrdimensionalen Analyse ein klarer Zusammenhang zwischen HRV und BMI dar. Für Frauen gilt dies lediglich für die HRV-Kurzzeitmessung in Ruhe. Hier ließen adipöse Frauen eine eingeschränkte parasympathische Regulationsfähigkeit erkennen. Damit widersprechen die Ergebnisse dieser Studie den Erkenntnissen von Windham und Koautoren, die in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen HRV-Parametern und BMI fanden [Windham et al. 2012].

Die *zweite Arbeitshypothese* muss den Ergebnissen nach abgelehnt werden. Entgegen den Erwartungen und der vorherrschenden Meinung in der Literatur verschob sich bei den adipösen Männern unserer Studie das sympathiko-vagale Gleichgewicht zugunsten des Parasympathikus. Dieses Phänomen scheint sich allerdings nicht positiv auf die Gesamtvariabilität der HRV auszuwirken. Langfristig war diese eingeschränkt. Auch das vegetative Anpassungsverhalten der adipösen Männer auf psychophysiologische Belastung ließ Insuffizienzen hinsichtlich der Kurzzeitvariabilität erkennen. Bei den Belastungstests konnte der parasympathische Einfluss keine adäquate spontane Herzfrequenzanpassung gewährleisten. Während präadipöse, männliche Probanden ein gestörtes Rückstellverhalten zeigten, stellte sich bei den adipösen Männern in der Erholungsphase rasch ein hoher Parasympathikotonus ein. Inwiefern sich dieser Tonus langfristig auf die kardiale autonome Funktion ausprägt, ist in zukünftigen Studien noch zu klären. Negative Auswirkungen könnten Bradykardieneigung oder mangelnde Spontanität des parasympathischen Systems besonders unter Belastung darstellen.

Obgleich der BMI auf das weibliche Geschlecht lediglich mit HRV-Einbußen durch Einschränkungen auf parasympathischer Seite einwirkt, konnten wir bei den Korrelationsanalysen mit den klinischen Laborparametern klare Übereinstimmungen finden. Die Laborwerte, die mit dem metabolischen Syndrom in direkter Verbindung stehen (Cholesterin, LDL, Triglyceride), korrelierten bei den Frauen negativ mit der HRV. Beim männlichen Geschlecht konnten diese Zusammenhänge für die Triglyceridwerte und die Leberfunktionsparameter gezogen werden. Folglich kann die *vierte Arbeitshypothese* für beide Geschlechter bestätigt werden.

Anhand der Langzeit-EKG-Analysen wird deutlich, dass bestimmte Aspekte bezüglich des autonomen Verhaltens in kardiologischer Hinsicht erst in der Langzeitanalyse zum Vorschein kommen. Besonders aussagekräftig sind hierbei HRV-Parameter, die in der Nacht aufgenommen worden sind. Hierdurch können grundlegende HRV-Veränderungen identifiziert werden. Einen detaillierten Eindruck von der autonomen Regulationsfähigkeit bekommt man durch die kurzzeitige HRV-Messung unter Simulation einer Beanspruchungssituation. Anhand einer 23 jährigen Follow-up Studie konnte von Jouven und Koautoren an 5713 Probanden im Alter von 42 bis 53 Jahren gezeigt werden, dass das autonome kardiale Anpassungsverhalten an gegebene Belastungen einen hohen prognostischen Wert hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen hat [Jouven et al. 2005]. Besonderen Stellenwert zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos wird hier der vagalen Gegenregulation nach stattgehabter Belastung zugeschrieben. Die im Rahmen der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse der durchgeführten Testbatterie schließen sich der Meinung von Jouven et al. an. Demnach kann eine Empfehlung für die Durchführung derartiger Testungen zur Beobachtung des autonomen Verhaltens unter Stressbedingungen ausgesprochen werden. Allerdings sind bei derartigen Versuchsreihen die auf die HRV einflussnehmenden psychischen Faktoren (Nervosität, Aufregung) zu beachten. Schlussfolgernd haben die Kurz- und Langzeitanalysen jeweils je nach Fragestellung unterschiedliche Vorteile. Somit muss die *fünfte Arbeitshypothese* abgelehnt werden. Empfehlenswert ist eine Kombination aus beiden Analysemethoden. Darüber hinaus könnte die detaillierte Auswertung des Langzeit-EKGs durch das Führen eines Aktivitätenprotokolls durch den Patienten präzisiert werden.

Neben der Auswertung von HRV-Indices unter den vielfältigen klinischen Gesichtspunkten im stationären Bereich können HRV-Analysen auch im ambulanten



Sektor bei verschiedenen Fragestellungen Anwendung finden. Aufgrund ihrer Praxistauglichkeit können diese unkompliziert und kostengünstig in die hausärztliche Patientenbetreuung integriert werden. Darüber hinaus leisten HRV-Messungen einen wertvollen Beitrag für das betriebliche Gesundheitsmanagement bzw. für die betriebsmedizinische Praxis, da kardioassoziierte Aspekte aufgrund der demografischen Situation der Erwerbstätigen in Deutschland auch in der modernen Arbeitsmedizin zunehmend fokussiert werden [Sammito et al. 2014]. Bei der Interpretation sollten geschlechtliche Unterschiede berücksichtigt werden.

## 6 Zusammenfassung

Wesentliches Anliegen der hier dargestellten Studie war die Überprüfung eines geschlechterabhängigen Zusammenhangs zwischen Parametern der Herzfrequenzvariabilität, die Regulationsvorgänge des Herz-Kreislaufsystems beschreiben, und Adipositas. Letztere stellt als Bestandteil des immer häufiger zu beobachtenden metabolischen Syndroms einen klassischen Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen (HKE) dar. In der arbeitsmedizinischen präventiven Forschung wird heutzutage häufig auf Herzfrequenzvariabilitätsmessungen zurückgegriffen. Einen großen Stellenwert haben derartige Messungen bei der Risikoabschätzung für HKE. Die aktuelle Studienlage zu den Auswirkungen von Übergewicht bzw. Adipositas auf die Aktivität des autonomen Nervensystems zeigt ein inhomogenes Bild. Darüber hinaus wird die Datenlage zu den geschlechterspezifischen Unterschieden der HRV kontrovers diskutiert. Oftmals findet in Forschungsstudien das Geschlecht als Confounder bei HRV-Analysen keine Berücksichtigung.

Das Stichprobenkollektiv der vorliegenden Studie umfasste 208 klinisch gesunde Männer ( $n = 136$ ) und Frauen ( $n = 72$ ) im Alter von 35 bis 67 Jahren (Durchschnittsalter  $50,4 \pm 6,7$  J.), welche beruflich eine leitende Tätigkeit an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im akademischen Bereich bzw. Verwaltungssektor ausübten oder als Verwaltungsangestellte der Stadt Magdeburg bzw. als Polizeibeamte der Landespolizei Sachsen-Anhalt tätig waren. Das Untersuchungsprogramm bestand aus einer arbeitsmedizinischen Statusuntersuchung, einer psychophysiologischen Laboruntersuchung sowie einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung. Die Probanden wurden nach Geschlecht in drei BMI-Gruppen eingeteilt: Gruppe I = BMI < 25, Gruppe II = BMI von 25 bis 30, Gruppe III = BMI > 30. Es wurden für beide Geschlechter Vergleichsanalysen der HRV-Parameter sowie multifaktorielle Varianzanalysen mit klassischen HRV-Indices und Laborparametern durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten Unterschiede in der Aktivität des autonomen Nervensystems bei beiden Geschlechtern. Während es bei den Männern in allen Messungen statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen HRV und BMI gab, konnten bei den weiblichen Studienteilnehmern lediglich in der Ruhephase Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen gefunden werden.

Bei den Männern stellte sich mit steigendem BMI eine Verschiebung der sympathiko-vagalen Balance zugunsten des Parasympathikus dar, wobei die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz signifikant kleiner war. So fand sich bei den männlichen Probanden während der psychophysiologischen Testbatterie unter Belastung eine eingeschränkte Kurzzeitvariabilität und in der Erholungsphase ein gestörtes Rückstellverhalten der HRV-Parameter im Frequenzbereich. Insbesondere die Auswertung der HRV-Indices aus der Nachtphase zeigte einen höheren parasympathischen Tonus bei adipösen Männern. Diese hatten im Vergleich zu Normalgewichtigen einen reduzierten LF-Wert, höheren HF-Wert und infolgedessen einen kleineren Quotienten LF/HF, welcher die sympathiko-vagale Balance widerspiegelt. Wenngleich sich Übergewicht bei den Frauen im Gegensatz zu den Ergebnissen der männlichen Teilnehmer nur wenig auf die HRV auszuwirken schien, zeigten sich deutliche negative Korrelationen zwischen den Laborparametern Cholesterin, LDL sowie Triglyceride und den HRV-Indices. Diese Laborwerte, die Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen darstellen und mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung stehen, waren bei übergewichtigen bzw. adipösen Probandinnen höher.

Schlussfolgernd können HRV-Analysen in Bezug auf den individuellen BMI bei klinischen Fragestellungen bzw. zur Diagnosefindung und Prognoseabschätzung beispielsweise hinsichtlich HKE hilfreich sein. Hierbei ist die Berücksichtigung der geschlechterspezifischen Unterschiede bei der HRV-Analyse unerlässlich. Unterschiedliche Hormonlagen könnten eine Rolle spielen. Detaillierte Aussagen hinsichtlich der ätiologischen Zusammenhänge der Unterschiede zwischen den Geschlechtern könnten Inhalt zukünftiger Studien sein.

## Literaturverzeichnis

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., Cohen, R. J. (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981 Jul 10;213(4504):220-2. In: *Science* 213 (4504), S. 220–222.

Antelmi, I., Paula, R. S., Alexandre, R., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J., Grupi, C. J. (2004): Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects Without Heart Disease. *Am J Cardiol* 93, S. 381–385.

Aronne, L. J., Mackintosh, R., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., Hirsch, J. (1997): Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Obese and Never-Obese Young Men. *Obesity Research* 5 (4), S. 354–359.

Barantke, M., Krauss, T., Ortak, J., Lieb, W., Reppel, M., Burgdorf, M., Pramstaller, P. P., Schunkert, H., Bonnemeier, H. (2008): Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (12), S. 1296-1303.

Bai, X., Li, J., Zhou, L., Li, X. (2009): Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 297, S. 765–774.

Berg, A., König, D. (2005): Aspekte zur Prävention und Therapie von Fettstoffwechselstörungen unter besonderer Berücksichtigung des metabolischen Syndroms. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (3), S. 74–82.

Beske, S. D., Alvarez, G. E., Ballard, T. P., Davy, K. P. (2002): Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282, S. 630–635.

Blom, E. H., Olsson, E. M. G., Serlachius, E., Ericson, M., Ingvar, M. (2009): Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population. *Eur J Appl Physiol* 106, S. 877–883.

Böckelmann, I. (2006): Arbeitsmedizinische Fragen zur Neurotoxikologie beruflicher Blei- und Lösemittelexposition. Habilitation. Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Böckelmann, I., Pfister, E. A., Peter, B. (2005): Arbeitsbezogenes Verhalten und Erleben, Stressverarbeitung und Beanspruchungsreaktionen im Kontext einer Herz-Kreislauf-Gefährdung. *Zbl Arbeitsmed* 55, S. 298–311.

Böckelmann, I (2012): Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) - praktische Relevanz. *Zbl Arbeitsmed* 62 (5): 275-279.

Capaldo, G., Wilhelm, M., Stute, P. (2013): Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht. *J Gynäkol Endokrinol* 23 (3), S. 6–9.

Christensen, J. H., Toft, E., Christensen, M.S., Schmidt, E. B. (1999): Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 145 (1), S. 181-186.

Colivicchi, F., Bassi, A., Santini, M., Caltagirone, C. (2005): Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 36, S. 1710-1715.

Daunhauer A. (2001): Die Hyperurikämie: Risikoindikator oder unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit angiographisch dokumentierter koronarer Herzerkrankung. Dissertation. Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. Mainz. II. Medizinische Klinik und Poliklinik.

Doncheva, N. I., Nikolova, R. I., Danev, S. G. (2003): Overweight, dyslipoproteinemia, and heart rate variability measures. *Folia medica* 45 (1), S. 8-12.  
Christou, D. D., Jones, P. P., Jordan, J., Diedrich, A., Robertson, D., Seals, D. R. (2004): Cardiovascular Disease in Women - Women have lower Tonic Autonomic Support of Arterial Blood Pressure and Less Effective Baroreflex Buffering than Men. *Circulation* (111), S. 494-498.

Dorner, T., Rieder, A. (2004): Präventives Risikomanagement der koronaren Herzerkrankung. *Wien Med Wochenschr* 154 (11-12), S. 257-265.

Emdin, M., Gastaldelli, A., Muscelli, E., Macerata, A., Natali, A., Camastra, S., Ferrannini, E. (2001): Hyperinsulinemia and Autonomic Nervous System Dysfunction in Obesity: Effects of Weight Loss. *Circulation* 103, S. 513-519.

Esperer, H. D. (2002): Neue Methode von Detektion und Differenzierung von kardialen Arrhythmien. Habil.schrift. Medizinische Fakultät. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Ewing, D. J. (1978): Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med* 55, S. 321-327.

Ewing, D. J., Martin, C. N., Young, R. J., Clarke, B. F. (1985): The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 8 (5), S. 491-498.

Faulkner, M. S., Quinn, L., Rimmer, J. H., Rich, B. H. (2005): Cardiovascular Endurance and Heart Rate Variability in Adolescents With Type 1 or Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs* 7 (1), S. 16-29.

Felber-Dietrich, D., Ackermann-Liebrich, U., Schindler, C., Barthe´le´my, J. C., Bra¨ndli, O., Gold, D. R., Kno¨ppli, B., Probst-Hensch, N. M., Roche, F., Tschopp, J. M., von Eckardstein, A., Gaspoz, J. M., SAPALDIA team (2008): Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. *Eur J Appl Physiol* 104, S. 557-565.

Frings, S. (2009): Aktionspotentiale im Myokard.  
<http://www.sinnesphysiologie.de/gruvo03/muskel2/herz3.jpg>

- Geibel-Zehender, A., Bode, C. (2012): Was ist bei Frauen anders? Herz in Gefahr- Koronare Herzkrankheit erkennen und behandeln, S. 88-95.
- Goldberger, A. L. (2012): Schematische Darstellung des Erregungsleitungsystems des Herzens. Harrisons Innere Medizin, 18. Aufl., Abb. 228-1.
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M. A. (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - 56, S. 650–655.
- Grassi, G. (2006): Sympathetic Overdrive and Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome. Hypertension Research 29, S. 839–847.
- Greiser, K. H., Kluttig, A., Schumann, B., Swenne, C. A., Kors, J. A., Kuss, O., Haerting, J., Schmidt, H., Thiery, J., Werdan, K. (2009): Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. Eur J Epidemiol 24, S. 123–142.
- Haegele, S., Vogt, T., Claus, D., Birklein, F. (2004): Pathological Pulse Wave Latency as a Surrogate Sympathetic Adrenergic Failure in Patients with Idiopathic and Atypical Parkinson Syndrom. Klin Neurophysiol 35, S. 87.
- Hauner, H.: Diabetesepidemie und Dunkelziffer. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008, S. 7–11.
- Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., Wolfram, G. (2007): Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. Hg. v. Deutsche Diabetes-Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Ernährung Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin Deutsche Adipositas-Gesellschaft.
- Hirsh, J. A., Bishop, B. (1981): Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. Am J Physiol 241, S. 620–629.
- Holler, A., Lindenmann, J., Mayer, H., Skrabal, F. (2004): Adipositas und gestörte Hämodynamik. Journal für Ernährungsmedizin 6, S. 14–16.
- Hon, E. H., Lee, S. T. (1965): The Fetal Electrocardiogram. 3. Display Techniques. Am J Obstet Gynecol 91, S. 56–60.
- Horn, A. (2003): Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität in der Sportmedizin - Rahmenbedingungen und methodische Grundlagen. Dissertation. Ruhr-Universität Bochum, Bochum. Fakultät für Sportwissenschaft.
- Horsten, M., Ericson, M. M., Perski, A., Wamala, S. P. (1999): Psychosocial Factors and Heart Rate Variability in Healthy Women. Psychosomatic Medicine 61, S. 49–57.
- Hottenrott, K., Hoos, O., Esperer, H. D. (2006): Herzfrequenzvariabilität und Sport. Aktueller Stand. Herz 31 (6), S. 544–552.

- Hoyer, D. (2009): Zur Bedeutung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Neurophysiol.Lab 31, S. 158–171.
- Huikuri, H. H., Kessler, K. M., Terracall, E., Castellanos, A., Linnaluoto, M. K., Myerburg, R. J. (1990): Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. Am J Cardiol 65 (5), S. 391–393.
- Huikuri, H. H., Mälikallio, T. H., Peng, C.-K, Goldberger, A. L., Hintze, U., Møller, M. (2000): Fractal Correlation Properties of R-R Interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction. Circulation 101, S. 47–53.
- Indumathy, J., Pal, G. K., pal, P., Ananthanarayanan, P. H., Parija, S. C., Balachander, J., Dutta, T. K. (2014): Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. Obesity Research & Clinical Practice (In Press).
- Jank, A., Schmieder, C., Zaunseder, S., Malberg, H., Stepan, H. (2011): Nicht-invasive Analyse der fetalen herzfrequenzvariabilität. Z Geburtshilfe Neonatol 215, S. 14.
- Jensen-Urstad, K., Storck, N., Bouvier, F., Ericson, M., Lindbland, L. E., Jensen-Urstad, M. (1997): Heart Rate Variability in healthy Subjects is related to Age and Gender. Acta physiologica Scandinavica 160 (3), S. 235-241.
- Jouven, X., Empana, J.-P., Schwartz, P. J., Desnos, M. (2005): Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. The New England Journal of Medicine 352 (19), S. 1951–1958.
- Kaikkonen, K. M., Korpelainen, R. I., Tulppo, M. P., Kaikkonen, H. S., Vanhala, M. L., Kallio, M. A., Keinänen-Kiukaanniemi, S. M., Korpelainen, J. T. (2014): Physical Activity and Aerobic Fitness are Positively Associated With Heart Rate Variability in Obese Adults. J Phys Act Health (In Press).
- Kaiser, T., Schunkert, H. (2001): Kardiovaskuläre Veränderungen bei Adipositas. Herz 26 (3), S. 194–201.
- Karason, K., Mølgaard, H., Wikstrand, J., Sjöström, L. (1999): Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. Am J Cardiol 83, S. 1242–1247.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., Bigger, J. T. [JR.] (2005): Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. Annals of Noninvasive Electrocardiology 10 (1), S. 88–101.
- Kleine-Gunk, B. (2000): Adipositas therapie in der gynäkologischen Praxis. Journal für Menopause 7 (1), S. 7-13.
- Knoll, K. P., Hauner H. (2008): Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie. Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2 (4), S. 204–210.

- König, J., Jarczok, M. N., Warth, M., Ellis, R. J., Bach, C., Hillecke, T. K., Thayer, J. F. (2014). Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability—A replication using short term measurements. *The journal of nutrition, health & aging* 18 (3), S. 300-302.
- Kuhl, H. (1996): Kardiovaskuläre Protektion durch Östrogen/Gestagen-Substitution. *Dt Arztebl* 93 (17), S. 1116–1119.
- Kuo, T. B. J., Lin, T., Yang, C.C.H., Li, C.-L., Chen, C.-F., Chou, P. (1999): Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology* 277, S. 2233–2239.
- Kurth, B.-M., Schaffrath, R. A. (2007): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - 50*, S. 736–743.
- Krüger, C., Lahm, T., Zugck, C., Schellberg, D., Schweizer, M. W. F., Kübler, W., Haass, M. (2002): Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with congestive heart failure. *Z. Kardiologie* 91, S. 1003-1012.
- La Rovere, M. T., Bigger Jr., J. T., Marcus, F. I., Mortara, A., Schwartz, P.J. (1998): Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351 (9101), S. 478–484.
- Laederach-Hofmann, K., Mussgay, L., Rüdiger, H. (2000): Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *Journal of Endocrinology* 164, S. 59–66.
- Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., Goldberger, J. J. (2008): Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. *Physiological Basis and Prognostic Implications. JACC* 51 (18), S. 1725–1733.
- Lee, D.-H., Steffes, M. W., Jacobs, D. R. [JR.] (2008): Can persistent organic pollutants explain the association between serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia* 51, S. 402–407.
- Libuda, I. (2012): Arbeitsphysiologische Begleituntersuchungen zur Erfassung von studiumbezogenen Belastungen und Beanspruchungen bei Teilnehmern eines Stressbewältigungskurses für Studierende. Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg. Medizinische Fakultät, Bereich Arbeitsmedizin.
- Lili, C., Shukun, Y., Xiling, R. (2007): The Characteristics of Autonomic activity on day time and at night in Obese People. *Chinese Journal of Pest control* 11, S. 53.
- Liu, C. C., Kuo, T. B. J., Yang, C. C. H. (2003): Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285, S. 2188-2193.
- Löllgen, H. (1999): Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. Herzfrequenzvariabilität. *Dt Arztebl* 96 (31-32), S. 2029–2032.



- Luczak, H. (1979): Fractioned heart-rate variability. Part II: Experiments on superimposition of components of stress. *Ergonomics* 22, S. 1315–1323.
- Luley, C. (2006): Fettstoffwechselstörungen – Cholesterin und Triglyceride. *Clinical Research in Cardiology* 95 (6), S. 17-22.
- McKinley, P. S., King, A. R., Shapiro, P. A., Slavov, I., Fang, Y., Chen, I. S., Jamner, L. D., Sloan, R. P. (2009): The impact of menstrual cycle phase on cardiac autonomic regulation. *Psychophysiology* 46 (4), S. 904-911.
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T. (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -* 56, S. 786–794.
- Mezzacappa, E. S., Kelsey, R. M., Katkin, E. S., Sloan, R. P. (2001): Vagal Rebound and Recovery From Psychological Stress. *Psychosomatic Medicine* 63 (4), S. 650–651.
- Mortara, A., La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Maestri, R., Capomolla, S., Cobelli, F., (2000): Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36 (5), S. 1612–1618.
- Müller-Werdan, U., Schmidt, H., Nuding, S., Ebel, H., Werdan, K. (2013): Herzfrequenzvariabilität und Ruheherzfrequenz bei kritisch Kranken. *Schriften der Vereinigung für Sportwissenschaft* 233, S. 9-20.
- Nickel, P., Eilers, L., Seehase, L., Nachreiner, F. (2002): Zur Reliabilität, Validität, Sensitivität und Diagnostizität von Herzfrequenz- und Herzfrequenzvariabilitätsmassen als Indikatoren psychischer Beanspruchung. *Z. Arb. Wiss.* 56 (1-2), S. 22–36.
- Park, S. K., Tucker, K. L., O'Neill, M. S., Sparrow, D., Vokonas, P. S., Hu, H., Schwartz, J. (2009): Fruit, vegetable, and fish consumption and heart rate variability: the Veterans Administration Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 89, S. 778–786.
- Pfister, E. A., Böckelmann, I., Seibt, R., Stoll, R., Weippert, M. (2007). Arbeitsmedizinische Bedeutung der Herzschlagfrequenzvariabilität. *Zbl Arbeitsmed* 57, S. 158–166.
- Pilz, H. (2005): Das kardiovaskuläre Risiko der Frau – Endokrinologische Aspekte. *J Hypertonie* 9 (2), S. 14–17.
- Pitala, A., Banach-Szmigiel, T., Krygowska-Wajs, K., Kolasińska-Kloch, A., Laskiewicz, W., Thor, P. J. (2000): The effect of chronic alcohol use on heart rate variability. *Folia Med Cracov* 41 (3-4), S. 131–139.
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., Eckel, R. H. (2006): Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, S. 968–976.

Rechlin, T. (1995): Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63 (3), S. 106–120.

Robert Koch Institut (Hg.) (2013): Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Rossi, M., Marti, G., Ricordi, L., Fornasari, G., Finardi, G., Fratino, P., Bernardi, L. (1989): Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clinical Science* 76, S. 567–572.

Ruttmann, E., Brant, L. J., Concin, H., Diem, G., Rapp, K., Ulmer, H., the Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group (2005):  $\gamma$ -Glutamyltransferase as a Risk Factor for Cardiovascular Disease Mortality. An Epidemiological Investigation in a Cohort of 163 944 Austrian Adults. *Circulation* 112, S. 2130–2137.

Sammito S, Böckelmann I. (2014): Analyse der Herzfrequenzvariabilität mathematische Basis und praktische Anwendung. *Herz*, S. 1-9.

Sammito, S., Thielmann, B., Seibt, R., Klussmann, A., Weippert, M., Böckelmann, I. (2014): Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft.

Sandrone, G., Mortara, M. A., Torzillo, D. (1994): Effects of Beta Blockers (Atenolol or Metoprolol) on Heart Rate Variability After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 74, S. 340–345.

Sato, N., Miyake, S., Akatsu, J., Kumashiro, M. (1995): Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine* 57 (4), S. 331–335.

Sayers, B. M. (1973): Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16, S. 17–32.

Schmidt, H., Hoyer, D., Wilhelm, J., Söffker, G., Heinroth, K., Hottenrott, K., Said, S. M., Buerke, M., Müller-Werdan, U., Werdan, K. (2008): The Alteration of Autonomic Function in Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Critical Care Clinics* 24 (1), S. 149–163.

Schneider, A., Momma, M. (2008): Folgeerkrankungen und Komplikationen der Adipositas. *Der Gastroenterologe* 3 (5), S. 391-398.

Schubert, C., Lambertz, M., Nelesen, R. A., Bardwell, W., Choid, J.-B., Dimsdale, J. E. (2009): Effects of stress on heart rate complexity—A comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol.* 2009 March ; 80(3): 325–332. *Biol Psychol* 80 (3), S. 325–332.

Shenoy, A. R., Doreswamy, V., Shenoy J. P., Prakash, V. S. (2014): Impact of obesity on cardiac autonomic functions in middle aged males. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 4 (3), S. 236-239.

Siegmund-Schultze, N. (2011): Körpergewicht beim jungen Erwachsenen ist Prädiktor. Deutsches Ärzteblatt 108 (18), S. 830.

Sinnreich, R., Kark, J. D., Friedlander, Y., Sapoznikov, D., Luria, M. H. (1998): Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age–sex characteristics. Heart 80, S. 156–162.

Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafiropoulou, A., Katsilambros, N. (2007): Baroreflex Sensitivity in Obesity: Relationship With Cardiac Autonomic Nervous System Activity. Human Physiology 15 (7), S. 1685–1693.

Strümpell, J. (2007): Zusammenhang zwischen Stressempfindung, Stressverarbeitung und Herzfrequenzvariabilität bei Beschäftigten in der industriellen Produktion. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin.

Sztajzel, J., Golay, A., Makoundou, V., Lehmann, T. N. O., Barthassat, V., Sievert, K., Pataky, Z., Assimacopoulos-Jeannet, F., Bobbioni-Harsch, E. (2009): Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. European Journal of Clinical Investigation 39 (8), S. 649–656.

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. European Heart Journal (17), S. 354–381.

Tomoko, U., Weinberger, A.H., Grilo, C. M., Brownell, K. D., DiLeone, R. J., Lampert, R., Matlin, S. L., Yanagisawa, K., McKee, S. A. (2013): Heightened vagal activity during high-calorie food presentation in obese compared with non-obese individuals – Results of a pilot study. Obesity Research & Clinical Practice 8 (3), S. 258-265.

Umetani, K., Singer, D., McCraty, R., Atkinson, M. (1998): Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. JACC 31 (3), S. 593–601.

Weippert, M. (2009): Frequenzanalyse der Herzratenvariabilität in der Präventivmedizin. Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, Rostock. Institut für Präventivmedizin.

Weippert, M., Thielmann, B., Stoll, R., Böckelmann, I. (2009): Sympatho-Vagale Balance und kardiale Reaktionen bei standardisierten psychomentalen Belastungen. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering 54 (4), S. 197-203.

Westphal, S. (2011): Lipidtherapie – eindimensional, multidimensional oder egal? Vortrag Gardelegen.

WHO (Hg.) (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series (894).

WHO (Hg.) (2013): Obesity and overweight (Fact sheet, 311).  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

- Wiesner, I. (2004): Der Einfluß des Diabetes Mellitus auf die elektrophysiologischen Risikoindikatoren und die 1-Jahres-Mortalität nach akutem transmuralen Myokardinfarkt. PIRS-Register. Dissertation. Medizinische Fakultät Heidelberg.
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Griswold, M. E., Ferrucci, L. (2012): Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity* 2012, S. 1-8.
- Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D., Sloman, J. G. (1978): Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 2, S. 52–53.
- Zahorska-Markiewicz, B., Kuagowska, E., Kucio, C., Klin, M. (1993): Heart rate variability in obesity. *International journal of obesity* 17 (1), S. 21–23.
- Zhang, J. (2007): Effect of Age and Sex on Heart Rate Variability in Healthy Subjects. Volume 30, Issue 5, June 2007, Pages 374–379. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 30 (5), S. 374–379.

# Anlagen

## Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Hinz
Vorname:	Jenny
Geburtsdatum:	24.10.1986
Geburtsort:	Großröhrsdorf
Wohnhaft in:	39365 Eilsleben OT Drackenstein, Kleine Straße 11
Familienstand:	ledig, 1 Tochter
Nationalität:	deutsch
Staatsangehörigkeit:	Bundesrepublik Deutschland
Schulische Ausbildung:	1992-1996 Grundschule „J.-W.-v.-Goethe“, Oschersleben 1996-1998 „Sekundarschule VI“, Oschersleben 1998-2006 Gymnasium Oschersleben
Hochschulausbildung:	WS 2006/07-SS 2013 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg 06/2010 Aufnahme Promotionsarbeit „Geschlechterspezifischer Zusammenhang zwischen Adipositas und der Aktivität des autonomen Nervensystems“ im Bereich Arbeitsmedizin der Med. Fakultät der O.-v.-G.-Universität Magdeburg
Praktisches Jahr:	08/12-12/12 Klinik für Innere Medizin, AMEOS Klinikum Schönebeck 12/12-03/13 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe AMEOS Klinikum Schönebeck 03/13-07/13 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie/ Klinik für Gefäßchirurgie/Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, AMEOS Klinikum Schönebeck
Berufsweg:	seit 01.01.2014 Assistenzärztin im Zentrum für Innere Medizin am Klinikum Magdeburg gGmbH

---

## Eigene Publikationen

### Buch-/Kongressbeiträge:

1. Hinz J., Darius S., Peter B., D'Alessandro, Kropf S., Böckelmann I. (2012): Herzfrequenzvariabilität in Gruppen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index. In: Tagungsband zur 52. Wissenschaftlichen Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM), Göttingen, 14.-17. März 2012: 706-710.
2. Hinz J., Darius S., Peter S., D'Alessandro A., Kropf S., Böckelmann I. (2012): Herzfrequenzvariabilität in Gruppen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index. In: Gestaltung nachhaltiger Arbeitssysteme. Berichtsband. 58. Kongress der Gesellschaft für Arbeitswissenschaft. GfA-Press, Dortmund. 927-932.

### Vorträge und Poster:

1. Hinz J., Darius S., Peter S., D'Alessandro A., Böckelmann I. (2011): Herzfrequenzvariabilität in Gruppen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index. Poster.  
15. Symposium Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft für Nachwuchswissenschaftler. 11.-13.11.2011 in Dresden.
2. Hinz J., Darius S., Peter S., D'Alessandro A., Böckelmann I. (2011): Herzfrequenzvariabilität in Gruppen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index. Poster.  
52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM), 14.-17.03.2012 in Göttingen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 47(3):217-218.
3. Hinz J., Darius S., Peter S., D'Alessandro A., Kropf S., Böckelmann I. (2012): Herzfrequenzvariabilität in Gruppen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index. Poster.  
GfA-Tagung, 22.-24.03.2012 in Kassel.

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Entstehung der vorliegenden Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. I. Böckelmann für die freundliche Überlassung des Themas und für ihre kompetenten Beratungen bezüglich der mit dieser Arbeit in Verbindung stehenden Fragestellungen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. S. Darius für die hilfreichen Anregungen und dem stetigen Interesse am Fortgang dieser Arbeit bedanken.

Für die fachliche Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf.

Darüber hinaus sei den Mitarbeitern des Bereichs Arbeitsmedizin der Otto-von-Guericke-Universität für die geleistete Unterstützung gedankt.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Freundin Frau Dr. med. I. Libuda für ihr Verständnis und die motivierenden Worte während der Erstellung dieser Arbeit.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität

Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Geschlechterspezifischer Zusammenhang zwischen Adipositas  
und der Aktivität des autonomen Nervensystems“

im Bereich Arbeitsmedizin

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Promotion bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.01.2015

Jenny Hinz.